FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 - N° 27

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYSTEME COMPLEMENTAIRE DANS LES NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES ET LES REJETS AIGUS D'ALLOGREFFES RENALES

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 19 AVRIL 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GENIN Robert

né le 14-07-1947 à DAMPIERRE SUR SALON-Haute-Saône

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1975 - N° 27

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYSTEME COMPLEMENTAIRE DANS LES NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES ET LES REJETS AIGUS D'ALLOGREFFES RENALES

THESE

présentée à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 19 AVRIL 1975
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par
GENIN Robert
né le 14-07-1947 à DAMPIERRE SUR SALON-Haute-Saône

publié par le Centre d'Editions Médicales Universitaires

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J. P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN :Assesseur

M. J. GUYOT :Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogenèse : P. BARRY

Anatomie pathologique et carcinologie : F.CABANNE-Doyen honoraire

Biochimie : P.PADIEU

Cardiologie : J.B. BOUHEY

Clinique chirurgicale : H.VIARD

Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale et gynécologique : J.JAHIER

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie -gastroentérologie :Cl. KLEPPING

Histologie : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Biophysique : P. GAILLARD

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène: M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Radiologie (Radiodiagnostic) : J.P. MABILLE

Professeur chargé de cours à titre permanent

Bactériologie, Virologie : P. PICHAT

Maitres de Conférences agrégés

Anatomie § Organogenèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : S. BRIET

G. PIGANIOL

Gynécologie § Obstétrique : J. SALLASC

J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET

P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : A. DUMAS

Orthopédie,Traumatologie,Chirurgie plastique et reconstruct
P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie § Génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie, Radiothérapie : J.Ch. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Professeur associé

Anatomie pathologique : R. GANNEAU

Agrégés libres

Dermatologie , Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

JURY DE LA THESE

Président: Monsieur le Professeur CORTET P.

Membres: Monsieur le Professeur PADIEU P.

Monsieur le Professeur Agrégé MARTIN F.

Monsieur le Professeur Agrégé RIFLE G.

A MA FEMME, à NICOLAS et SOPHIE

Avec toute ma tendresse.

A MES PARENTS

En gage de mon affection et de ma reconnaissance

A MES FRERES ET A MA SŒUR

A MA BELLE-MERE, au Docteur et à Madame MANIEUX J.

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L' INTERNAT.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. CORTET

Au cours des nombreux semestres d'externat et d'internat passés dans son service ,nous avons pu admirer ses qualités d'homme et de médecin , son enthousiasme soutenu, son grand sens clinique, et son dévouement sans limites envers les malades .

Il nous a fait l'honneur de bien vouloir présider cette thèse .Qu'il en soit chaleureusement remercié et qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur P. PADIEU

Ce Travail n'a pu voir le jour qu'avec son aide bienveillant et éclairée. Qu'il soit remercié de l'accueil reçu dans son Service, des efforts de haute qualité fournis par son Laboratoir et de l'intérêt qu'il porte à notre Travail en acceptant de le juger.

Monsieur le Professeur Agrégé F. MARTIN

Durant un semestre d'Internat nous avons pu apprécier ses qualités de médecin, ses compétences en Immunologie et en physiologie gastro-entérologique. Nous sommes très honorés de sa présence dans ce Jury ; qu'il veuille trouver ici le témoignage de mes remerciements.

Monsieur le Professeur Agrégé G. RIFLE

Tout au long de notre carrière médicale nous avons cheminé avec son aide efficace et amicale. Il nous a orienté vers la Néphrologie et ce Travail est le résultat de ses conseils éclairés. Qu'il soit remercié des efforts fournis pour élaborer ces pages, pour son brillant enseignement et pour son enthousiasme à la fois médical et humain.

A MON AMI LE DOCTEUR GUIGUET, et a ses Assistantes du Laboratoire du Professeur PADIEU,

pour tous les efforts dépensés au cours de ces derniers mois qui ont abouti à ce travail.

Qu'ils soient assurés de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

AUX DOCTEURS E.JUSTRABO et J.M. TURC, qui m'ont aidé dans cette tâche .

AU DOCTEUR F.C.BERTHOUX, et à tous mes Amis du Pavillon P de l'Hopital E.Herriot à LYON (Pr Traeger).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TRAEGER.

Il nous a accueilli dans son Service à LYON et il nous a permis de nous perfectionner en Néphrologie.

Que ce Travail soit l'expression de notre gratitude et de nos sentiments respectueux.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

A NOS MAITRES DE L'EXTERNAT DES HOPITAUX DE DIJON

Monsieur le Professeur F.LECLERC(In mémoriam)

Monsieur le Professeur J.BOUHEY

Monsieur le Professeur P.CORTET

Monsieur le Professeur R.PUTELAT

A NOS MAITRES DE L'INTERNAT DES HOPITAUX DE DIJON

Monsieur le Professeur P.CORTET

Monsieur le Professeur J.BOUHEY

Monsieur le Professeur R.PUTELAT

Monsieur le Professeur P.CORTET

Monsieur le Professeur Cl.KLEPPING

Monsieur le Professeur P.CORTET (2 semestres)

A NOTRE MAITRE DE L'INTERNAT DES HOPITAUX DE LYON

Monsieur le Professeur J. TRAEGER

INTRODUCTION - HISTORIQUE

L'origine de nos connaissances sur le complément comme d'ailleurs celle de la plupart de nos connaissances immunologiques est intimement liée à la microbiologie. Le concept de complément est né en effet des travaux de BUCHNER qui démontra qu' "in vitro" dans certaines conditions le sérum frais est capable de lyser et donc de tuer les bactéries ; cette activité lytique est détruite par chauffage du sérum à 55° pendant 30 minutes et diminuée par dialyse du sérum frais contre de l'eau distillée. Dès cette époque (1889) BUCHNER conclut que "l'activité bactériologique" du sérum frais est due à des protéines sériques douées d'activité enzymatique et donne à cette activité le nom d'alexine.

Les travaux de PFEIFFER et de BORDET (12) marquent une étape importante en établissant que cette activité bactériolytique nécessite la présence dans le sérum de 2 types de facteurs : les uns sont thermostables apparaissant sous l'influence de l'immunisation et réagissant de façon spécifique avec les bactéries : ce sont les anticorps, les autres sont thermolabiles présents à l'état naturel dans le sérum indépendamment de toute immunisation et donc non spécifiques : leur ensemble forme le complément. L'activité thermolabile est dûe à des protéines car elle est absente du liquide d'oedème (12)

Un pas de plus est franchi quand BORDET (13) découvre que l'alexine ou complément peut également lyser les globules rouges dans la mesure où ceux-ci sont sensibilisés par des anticorps spécifiques (réaction d'immunohémolyse) : la plus grande partie de nos connaissances sur le complément provient de cette réaction d'immunohémolyse.

Des travaux ultérieurs se servant de cette méthode amènent à penser que le complément n'est pas un composé unique mais qu'il est formé de plusieurs facteurs (7I). Ces facteurs agissent de façon

séquentielle dans un ordre bien déterminé. L'enchaînement des réactions entre les différents composants est établi en particulier par les travaux de MULLER-EBERHARD (71).

L'intérêt pratique en médecine clinique du système complément s'est longtemps limité à la microbiologie bactérienne et virale.

La célèbre réaction de déviation du complément fut appliquée au diagnostic des maladies infectieuses dès 1912 (variole:Gastinel) Celle-ci consiste à rechercher l'inhibition de l'hémolyse d'un système défini érythrocytes avec anticorps antiérythrocytes mais sans complément, par un système à tester. Ce système à tester met en présence un antigène connu avec le sérum chauffé du malade c'est-à-dire décomplémenté auxquels on ajoute du sérum frais de cobaye contenant du complément. Si le sérum chauffé contient des anticorps dirigés contre l'antigène connu, le complément de cobaye sera utilisé et ne pourra servir à l'hémolyse du premier système défini.

L'attention fut pourtant attirée très tôt en 1915 par GUNN sur l'association entre glomérulonéphrite aigue et diminution du complément sérique. L'intérêt et la fréquence de cette association ne furent cependant soulignés qu'après 1950. Le complément acquit petit à petit ses lettres de noblesse puisqu'il fut trouvé fréquemment abaissé chez les malades atteints de lupus érythémateux disséminés "actifs", étayant ainsi la notion de maladie à immuns complexes Le "conflit" antigène-anticorps circulant suscité en effet l'intervention du complément. Cette hypocomplémentémie existe aussi dans certaines formes de glomérulonéphrites chroniques comme les glomérulonéphrites mésangioprolifératives. Il est actuellement démontré que le système du complément intervient également dans de nombreuses maladies : affections hépatiques aigues ou chroniques, anémies hémolytiques, rhumatismes inflammatoires (85), déficits immunitaires (14,36), chocs infectieux (82), brûlures (24)...

Le but de cette étude est d'apporter une contribution à la connaissance des anomalies rencontrées au cours des néphropathies glomérulaires et en transplantation à partir d'une revue de la littérature et de documents personnels

P R E M I E R E P A R T I E

RAPPEL SUR LE SYSTEME COMPLEMENTAIRE

Le système complémentaire est formé d'un ensemble de protéines, représentant en tout 10 % des globulines sériques. Toutes ces protéines ont la faculté d'être activées, cette activation se produisant dans un ordre bien défini.

Il existe deux voies d'activation du complément, la voie classique et la voie alterne ou voie de la properdine ; ces deux voies ne diffèrent que par leurs premières étapes d'activation.

CHAPITRE I

ACTIVATION COMPLEMENTAIRE CLASSIQUE

1 - Nomenclature

Celle-ci a été précisée par l'O.M.S. en 1968, en prenant comme base d'étude la réaction d'hémolyse immune, réaction au cours de laquelle le sérum frais entraîne la lyse d'hématies sensibilisées par des anticorps anti-globules rouges.

Le système complément contenu dans le sérum frais est désigné par la lettre C. Il est composé de plusieurs facteurs : ceux impliqués dans la voie classique, voie d'activation seule en cause dans cette réaction d'immunohémolyse sont au nombre de 9. Ils sont désignés par des numéros respectant grossièrement l'ordre d'intervention dans la réaction : C_1, C_4, C_2, C_3, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9. Ce premier composant est composé de 3 unités appelées respectivement C_{1q}, C_1r, C_1s.

La réaction met en jeu des erythrocytes désignés par E, des anticorps anti-érythrocytes désignés par A et du complément. E et A réagissent ensemble pour former des complexes antigène-anticorps E A. Les différents composants du complément vont se lier à ce complexe, en général à la surface de la cellule E, réalisant des complexes intermédiaires désignés par E A C X, CX représentant les composants en cause liés au complexe.

Chaque composant avant de se fixer au complexe (cela n'est pas vrai pour C_1 q) doit être "activé", c'est-à-dire qu'il doit être porteur d'une activité enzymatique désignée par une barre horizontale placée au dessus de son numéro. Exemple : pour C_1 activé : $\overline{C_1}$. Cette activation aboutit en général à la scission du composant natif en plusieurs sous produits, désignés par une minuscule : a, b, c, d, deux en général. Un de ces sous-produits peut avoir une action particulière dans l'organisme ; l'autre soit se lie au complexe cellulaire, soit est inactivé ; il est alors suivi de la lettre i.

2 - Caractères physicochimiques et génétiques des composants.

Les caractères physico-chimiques des composants de la voie classique du système complémentaire sont résumés dans le Tableau I.

Ce sont des macromolécules dont le poids moléculaire (P.M.) est compris entre 80 000 et 1 000 000. Il s'agit de protéines composées de chainons polypeptidiques et contenant des hydrates de carbone dont la composition chimique exacte comporte encore de nombreuses inconnues

C_1 est la fraction la plus lourde : c'est une euglobuline de poids moléculaire 1 000 000. En fait, elle est formée de 3 fragments : C_1 q, C_1r et C_1s, reliés entre eux par des ions Ca^{++} ; C_1 q,unité de reconnaissance de la molécule,est très riche en hydroxylysine et en glycocolle. L'E D T A sépare ces fragments unis par les ions Ca^{++}.

C_4 est la bêta 1 E globuline de poids moléculaire 240 000. Sa synthèse est sous la dépendance de plusieurs allèles.

C_2 est une globuline de mobilité électrophorétique Bêta 2, de P M 117000. Elle contient de nombreux groupements sulfhydriles ; l'iodination de cette protéine oxyde ces groupements et conduit à la formation de ponts disulfures qui augmentent fortement ses propriétés biologiques.

C_3 est la molécule quantitativement la plus importante du système puisque sa concentration sérique atteint 1 gramme par litre. C'est la Bêta 1 C globuline de P M 185000. Dans le sérum frais, cette globuline est porteuse de trois déterminants antigéniques A,B, D. Au cours du vieillissement du sérum ou par chauffage la Bêta 1 C se clive en Bêta 1 A globuline (déterminant antigénique A) plus rapide à l'électrophorèse, mais inactive représentant le produit principal du clivage et en Alpha 2 D globuline (déterminant D). Le déterminant B disparaît rapidement après le clivage .

TABLEAU I

COMPOSANTS DE LA VOIE CLASSIQUE

NOMS	Constante de Sédimentation (S)	P.M.	Mobilité électrophorétique.	Concentration sérique. mg/l	Thermolabilité
C_1	18	1000 000			
C_1 q	11,1	400 000	gamma 2	100 à 200	+
C_1 r	7	168 000	Beta 1	20 à 30	+
C_1 s	4	79 000	Alpha 2	20 à 100	+
C_4	10	240 000	Beta 1 E	200 à 500	
C_2	5,5	117 000	Beta 2	20 à 40	+
C_3	9,5	185 000	Beta 1 C	1000 à 1300	
C_5	8,7	200 000	Beta 1 F	75	+
C_6	5 à 6	100 000	Beta 2	11 à 60	
C_7	5 à 6	100 000	Beta 2	60	
C_8	8	150 000	Gamma 1	10 à 40	+
C_9	4,5	79 000	Alpha 2	1 à 5	+

Comme pour C_2 l'oxydation des groupements sulfhydriles accroit l'activité du C_3. Ce C_3 est par ailleurs génétiquement polymorphe : il existe deux allèles F (fast) et S (slow) de mobilité électrophorétique différente, donnant des génotypes SS, FS ou FF. Avec ALPER (3) on pense que chez les Caucasiens les allèles S se rencontreraient chez 77 pour cent des individus, les F dans 22 pour cent des cas. Le problème est encore compliqué par l'existence d'individus qui hyposynthétiseraient : il a été décrit des génotypes fS (3).

C_5 est la Bêta 1 F globuline de P M 200 000. C_6 et C_7 migrent à l'électrophorèse avec les Bêta 2 globulines, leur P M est voisin de 100 000. C_8 est une gamma 1 globuline de P M 150 000, C_9 une alpha 2 globuline.

La concentration sérique de ces derniers composants est faible (cf. Tableau I).

3 - Activation complémentaire classique

A - Mécanismes d'activation

Tout conflit antigène-anticorps peut entraîner l'activation du système complémentaire. Cette activation qui se fait après fixation du C_1 sur le complexe antigène-anticorps participe à l'élimination immune de l'antigène en cause, soit par lyse cellulaire directe, soit par des moyens indirects. L'antigène peut être une bactérie, un globule rouge, une plaquette, ou un polynucléaire...et l'activation se passe à la surface cellulaire. Lorsque l'antigène n'est pas une cellule,l'activation a lieu en phase liquide. Dans les deux cas l'anticorps est dirigé spécifiquement contre l'antigène. Cette spécificité de l'activation complémentaire n'est cependant pas la règle absolue : ainsi C_1s activé ($C\overline{1s}$) et C 5,6,7 activés ($C\overline{5,6,7}$) in vitro peuvent se fixer sur des globules rouges non sensibilisés (32) ; des enzymes protéolytiques comme la thrombine, la plasmine, la kallicréine, le facteur XII de la coagulation déclenchentl'activation de C1 et de C3. Activent aussi la voie classique en dehors d'un conflit antigène-anticorps, certains polysaccharides, des interactions entre polyanions (héparine) et polycations (protamine), des interactions entre protamine et protéine C réactive (102).

Nous l'avons vu : c'est l'étude de la réaction hémolytique avec des anticorps anti globules rouges qui permet la meilleure compréhension du mécanisme de l'activation complémentaire.

Au cours de la réaction tous les composants ont un comportement analogue : chacun d'eux présent dans le sérum sous forme inactive va être activé par le composant intervenant avant lui : cette activation aboutit à un composant hémolytiquement actif, d'une part et d'autre part à la capacité de fixation sur les composants précédents ou sur un récepteur approprié de la cellule. Cette séquence classique conduit à la production de complexes intermédiaires cellulaires, comme le montre le schéma de cette séquence (Figure 1).

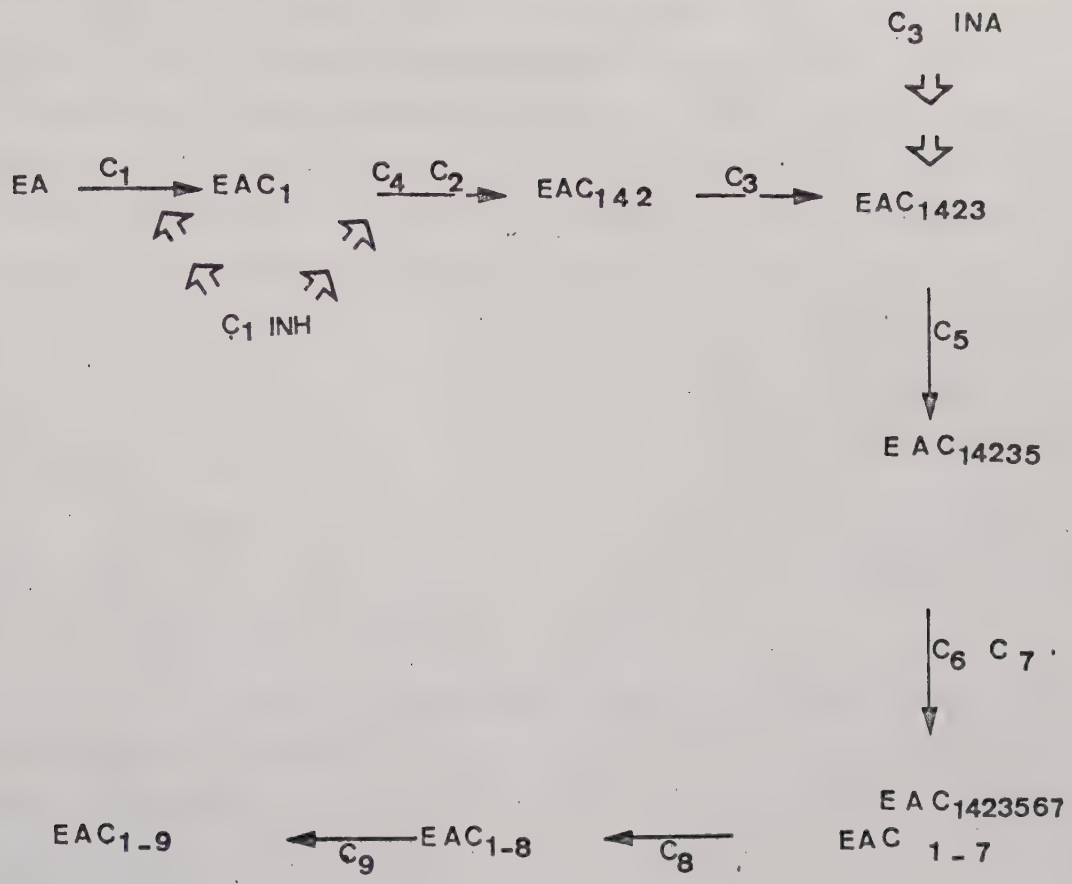
C'est le conflit antigène (E), anticorps (A) qui déclenche l'activation de cette voie. Dès qu'il y a agglutination E A, il y a fixation de C1 sur l'anticorps, fixation qui va déclencher les "réactions en chaîne". Cette "séquence" fait intervenir successivement les composants du complément dans l'ordre suivant : (Figure 1) C1, C4,C2, C3, C5, C6, C7, C8 et C9. Les composants se lient aux intermédiaires cellulaires et ont en général un site d'attachement et une activité de faible durée. L'activation pour un composant donné peut s'écrire :

-composant C $\xrightarrow{\text{action enzymatique}}$ $\overline{C}$ dans un premier temps;

- $\overline{C}$ $\longrightarrow$ Ci (inactif)

$\searrow$ C + accepteur (E A) : E A C dans un deuxième temps.

Comme dans toute réaction enzymatique la présence de coenzymes est nécessaire pour le déroulement de la réaction : ce sont les ions Ca^{++} et surtout Mg^{++}



E : Représente le globule rouge ;

A : Représente l'anticorps anti_globule rouge;

E A C : Complexe intérmédiaire;

⇨⇨ : Lieu d'action des inhibiteurs.

Figure I

Schéma d'activation de la voie classique

Le déroulement de la réaction d'immunohémolyse se fait schématiquement en 5 étapes : (76, 71, 86)

PREMIERE ETAPE : Fixation et activation de C_1

C_1q est l'unité de reconnaissance du système complément puisqu'il se lie avec des immunoglobulines pour initier la chaîne de réactions. Cette grosse molécule se fixe sur certaines immunoglobulines lorsque celles-ci ont réagi avec leur déterminant antigénique spécifique. Le lieu d'attache en est le fragment F_c et l'affinité de C_1q est plus grande pour les Ig G_3, que dans l'ordre pour les Ig G_1, Ig G_2. L'intervention des Ig G_4 est discutée (76). Les IgM fixent aussi le C_1 q mais non les IgA, IgD ou IgE. Le C_1 se fixe sur une molécule d'IgM ou deux d'IgG. C_1q est la seule molécule du système qui pour agir ne demande pas à être activée (71)

Une fois fixé le C_1q active le C_1r, proenzyme qui se transforme en enzyme qui à son tour influence le composé suivant, C_1s Le C_1 s devient le $C_1\overline{s}$ ou C_1 esterase.

Le C_1 peut se transférer d'un site antigène-anticorps à un autre sans perdre son activité. Il existe un excellent rendement de la réaction puisqu'on admet qu'une seule molécule de C_1 ajoutée à une préparation cellulaire qui en était dépourvue permet l'hémolyse de 63 % des cellules présentes.

DEUXIEME ETAPE : Formation de la C_3 Convertase

La C_3 Convertase est un enzyme unique en son genre car elle dérive de deux précurseurs activés par la C_1 esterase ($C\overline{1s}$). Les deux précurseurs sont les fragments C_4 et C_2.

C_4 est esterolysée par $C\overline{1s}$ en deux parties au moins : C_4b et C_4a. Le principal fragment C_4b ou bien se fixe sur la cellule formant E A C 14 ou bien reste inactif hémolytiquement en phase liquide devenant C_4i (cela 14 fois sur 15 molécules). Le C_4b est l'accepteur de C_2 activé ; tandis que le C_4a, petit fragment de PM 15 000 jouerait un rôle de "C kinin", augmentant la perméabilité vasculaire.

La C_1 estérase scinde aussi C_2 en un petit fragment C_2b, formant les "C kinins" avec C_4a, et en un plus gros C_2a (P M :84 000). C_2a et C_4b vont former l'activité enzymatique présente sur le complexe E A C 142 en présence d'ions Mg^{++}.

Cette activité enzymatique ou C_3 convertase est extrêmement labile puisque sa demi vie ne dépasse pas 10 minutes ; elle possède aussi nous l'avons déjà souligné, la particularité de dériver de deux proenzymes et cela dans un ordre strict. En effet, la C_1 estérase doit agir d'abord sur C_4 puis sur C_2 ; cet enzyme ne peut conduire à la formation de la C_3 convertase s'il n'agit que sur C_2 ou sur C_4. En outre, on obtient une C3 convertase beaucoup plus active in vivo si l'on emploie Oxy C2 à la place de C2, cet oxy C2 étant obtenu par iodination.

LA TROISIEME ETAPE de la séquence est la scission de C_3.

C_3 est donc le composant le plus important dans le sérum puisque ses taux sont supérieurs au gramme/litre.

Dans la réaction d'hémolyse, la C_3 convertase clive C_3 en 2 fragments : C_3 a et C_3 b. Ces deux fragments de P M très différents restent associés si le pH du milieu est neutre ou alcalin mais se séparent à pH 3,5 :

- le plus petit, polypeptide de P M environ 7000, C_3 a est une anaphylatoxine aux propriétés chimiotactiques ;

- le plus volumineux C_3 b peut prendre attache sur les récepteurs membranaires (pour 10 % des molécules de C_3 b formé) ou devenir inactif (C_3 b i : pour 90 % des molécules) restant dans la phase liquide. Le C_3 b est porteur des déterminants antigéniques A et D du C_3 natif. Le déterminant B a disparu au cours du clivage.

A ce stade il y a donc 3 points d'attache pour les composants du complément à la surface membranaire : un pour C_1 q lié au complexe Ag-Ac, un pour $C_{\overline{4,2}}$, un pour C_{3b}. Les derniers points d'attache pariétaux seront pour C_5b accompagné de C_6, C_7 ; pour C_8 qui avec C_9 lèseront définitivement la membrane.

$C_{\overline{4,2,3}}$ constitue le mécanisme d'activation qui peut se faire même en phase liquide, alors que $C_{\overline{5,6,7}}$, $C_{\overline{8}}$ et $C_{\overline{9}}$ constituent le mécanisme d'attaque de lyse se passant seulement à la surface membranaire.

LA QUATRIEME ETAPE est l'attache de C_5 C_6 et C_7 sur la membrane : l'enzyme formé par les étapes précédentes $C_{\overline{4b2a3b}}$ et porté par le complexe EAC 1 4 2 3, possède une activité de clivage de C_5. On dit que la C_3 convertase s'est transformée en C_5 convertase. Cela aboutit aussi à 2 fragments dont :

• le plus petit $C_5{}^a$ est pourvu aussi d'activité chimiotactique et anaphylatoxique.

• le plus gros C_{5b} qui se fixe sur son site membranaire : le rendement de cette réaction est faible puisque seulement 1 % se fixe fermement à la surface, tandis que 99 % de C_{5b} est inactivé.

Des études très récentes tendraient à montrer que le $C_{\overline{2a}}$ est l'élément catalytique d'activation de C_5, que le C_{3b} est le site de fixation de $C_{5b\ 6}$ et que C_6 stabiliserait ce complexe $C_{5b\ 6}$ (34).

C_6 et C_7 se lient à C_{5b} d'une manière encore inconnue : ce complexe trimoléculaire se fixe sur la membrane d'une manière très stable bien que thermolabile, au contraire des complexes E A C 1-5, EAC 1-6 dont la stabilité est très fugace.

CINQUIEME ETAPE : lyse cellulaire.

La lyse cellulaire demande à côté de $C\overline{5,6,7}$ la liaison de C_8 sur la membrane accompagné de C_9. Pour une molécule de C_8 fixé il en faut jusqu'à six de C_9.

Ces deux derniers composants sont à de très faibles concentrations sériques, de l'ordre de quelques microgrammes par millilitre. Il se forme donc successivement E A C 1-8, puis E A C 1-9, complexe final dont le P M est voisin de un million.

La lyse cellulaire se produit alors avec sortie du contenu intracellulaire et entrée d'eau extracellulaire. En microscopie électronique les lésions de la membrane ressemblent de façon constante à des trous disséminés de 80 à 100 Å de diamètre dont la nature est encore discutée : véritable "trous" ou réarrangement micellaire des couches lipidiques de la membrane ?

Ces altérations sont identiques pour les parois des hématies des leucocytes, des bactéries ou des cellules tumorales.

B - Mécanismes de contrôles de l'activation

Cette séquence d'activation ne se produit pas de manière anarchique : il existe des mécanismes de contrôle précis. Ces mécanismes (32) peuvent être envisagés sous trois rubriques.

1°)Contrôle du à l'altération spontanée des composants activés.

Nous avons déjà parlé de l'action enzymatique très transitoire de certains composants. C'est ainsi que le complexe E A C 1, 4, 2 est très labile et revient vite en E A C $\overline{1\text{-}4}$: l'enzyme $C_{\overline{4\ 2}}$ est donc très fragile.

Le complexe intermédiaire E A C $\underline{1\text{-}5}$ est aussi limité par l'altération rapide de C 5, de même E A C $^{1\text{-}6}$ alors qu' E A C 1-7 est stable.

2°)Le contrôle peut aussi être le fait de produits du système complément. L'activation des composants terminaux par la voie alterr conduit à l'interruption de la séquence classique. Une activité bloquante a été notée dans le sérum traité par des activateurs de la voie alterne. L'explication serait la formation de complexes allant de $C_{5,6}$ à $C_{5,6,7,8}$ hémolytiquement inactifs, mais se liant aux intermédiaires cellulaires empêchant aussi l'activation de la séquence classique.

3°)Il existe aussi des inhibiteurs ou des inactivateurs spécifiques dont les mieux connus sont :

a)l'inhibiteur de la C_1 estérase ou $C_{\overline{1\ s}}$ INH. C'est une glycoprotéine riche en sucre, identique à l'alpha 2 neuraminoglycoprotéine, qui existe à faible concentration dans le sérum. Des préparations purifiées de C_{1s} INH inhibent l'activité hémolytique et estérolytique de C_1 en agissant à la fois sur l'activation de C_1s par le C_1r et sur l'activité de la C_1 esterase.

Cette protéine inhibitrice des protéases participe aussi au contrôle de la coagulation, de la fibrinolyse et du système des kinines. Elle est par là très voisine d'une protéine régulatrice qui est l'alpha 2 macroglobuline.

Il existe des sérums anti C_1 INH permettant son dosage immunochimique. Son taux habituel est de 100 à 200 microgrammes par li-

tre de sérum.

L'absence de cet inhibiteur de C_{1s} peut être héréditaire ; elle semble responsable de l'oedème angioneurotique héréditaire, avec hyperconsommation de C_4 et C_2. L'acide epsilon aminocaproïque a une action voisine de $C_{\overline{1s}}INH$ puisqu'il inhibe l'activation de C_{1s} : on utilise donc cette drogue dans le traitement de l'oedème angioneurotique familial.

b)Un autre inactivateur, le C_{3b} inactivator ou $C_{3b}INA$, participe aussi au contrôle de la réaction complémentaire.

Il s'agit d'une bêta 1 globuline de P M 100 000 (76,74) et dont la concentration sérique est voisine de 25 microgrammes par litre. Cette protéine détruit les propriétés d'hémolyse, d'adhérence immune et de facilitation de la phagocytose des polynucléaires dévolues au C_{3b} en clivant ce fragment en C_{3c} (bêta $_1$A globuline) et C_{3d} (alpha 2 D globuline).

Ce composant a été découvert en 1967 par TAMURA et NELSON (76) dans le sérum de cobaye et de lapin. En inactivant C_{3b} il révèle un site antigénique capable de réagir avec la conglutinine, protéine absente chez l'homme mais présente chez les bovidés. Dans ces conditions la mise en présence de conglutinine, d'hématies recouvertes de C_3 et de $C_{3b}INA$ provoque une agglutination intense des globules. Cet inactivateur présent dans le sérum humain normal est connu aussi sous le nom de KAF (conglutinagen activating factor)

Cette réaction de scission semble responsable en partie du phénomène de vieillissement physiologique de C_3 natif. Ce C_3 serait d'abord converti en C_{3b} par des enzymes protéolytiques tels que la plasmine, puis en C_{3c} et C_{3d} par le $C_{3b}INA$ (32). Cela explique la présence de bêta 1 A et surtout d'alpha 2 D globuline dans les sérums stockés depuis plusieurs jours (104).

Ce même inactivateur clive aussi la chaine alpha de C_{4b} empêchant sa fonction enzymatique de s'exprimer et aboutissant aux fragments C_{4c} et C_{4d}.

Par son action sur C_{3b} il intervient dans la séquence de la voie alterne (cf. infra)

c)Il existe aussi un inhibiteur des anaphylatoxines, A I (71). Cet A I est une alpha globuline de P M 300 000, sous composée de 8 unités dont le P M est d'environ 36 000, qui inactive C_{3a} et C_{5a} Cette inhibition empêche de doser ces deux fragments dans le sérum complet alors qu'on les détecte in vitro avec les composants du complément isolés.

L'inactivation se ferait biochimiquement par suppression du résidu C terminal de l'anaphylatoxine (32)

d)Il existe encore un C_6 inactivateur agissant seulement sur les complexes E A C et non en phase liquide (32)

*
* *

Les lieux d'activation sont donc le plus souvent situés à la surface cellulaire ; mais en phase liquide la séquence peut aussi se dérouler soit partiellement, soit totalement ; ainsi des complexes antigènes-anticorps fixent le C_1q et ensuite activent les autres composants sans fixation cellulaire de ceux-ci.

CHAPITRE II

- ACTIVATION COMPLEMENTAIRE ALTERNE

1 - Nomenclature

La voie alterne ou voie de la properdine est de découverte plus récente et il persiste encore des inconnues et des confusions dans la terminologie employée. Les différentes protéines qui composent ce système sont appelés des facteurs et sont notés suivi d'une lettre majuscule. L'activation se note par une barre située au dessus de la lettre majuscule.

Ce système est composé de 5 protéines :

• le facteur P qui est la properdine elle-même première découverte (81), les facteurs A,B,D et E.

Comme dans la voie classique, l'activation conduit à la scission en plusieurs fragments.

La deuxième partie de la voie alterne est commune avec la voie classique et débute avec C_3 puis C_5, C_6, C_7, C_8, C_9.

2 - Caractères physicochimiques et génétiques des composants.

Ces caractères sont résumés dans le tableau II.

. La properdine, découverte par PILLEMER en 1951 (81) est une euglobuline de P M 200 000 migrant avec les bêta-globulines à l'électrophorèse mais de faible concentration sérique.

. Le facteur A du système est une globuline de mobilité bêta 1 et de P M 180 000 qui est hydrazinosensible.

Après de nombreuses discussions sur sa nature, il y été prouvé (108) que ce facteur n'était autre que le C_{3b}, produit de scission du C_3 natif.

. Le facteur B est appelé encore C_3 proactivateur (C_3 P A) C'est une glycoprotéine thermolabile, riche en glycine, de P M 80 000 (4,73) et de mobilité Bêta. Le facteur B est aussi nommé G B G : "glycin-rich-bêtaglycoprotein" Cette substance est consti-

TABLEAU II

COMPOSANTS DE LA VOIE ALTERNE

NOMS	Constante de Sédimentation (S)	P.M.	Mobilité électro-phorétique	Concentration sérique mg / l	Thermo-labilité
Properdine : Facteur P	5,2	200 000	Beta	10-20	-
C_3 b : Facteur A		180000	Beta 1		
C_3 PA : G B G Facteur B	5,5	80000	Beta	100-200	+
C_3 PA se : Facteur D	3	35000	Alpha 2		+
Facteur E : Co VF ?			traces		-

tuée de 5 parties avec 4 allèles possibles pour un de ces composants (4) ; ces allèles étant situés sur un locus appelé Gb.

Le facteur D est présent dans la fraction euglobulinique du sérum à pH 5,5. C'est une alpha 2 globuline 3 S de P M 35 000 (38) Comme pour les autres composants, il s'agit probablement d'un enzyme présent dans le plasma sous forme inactivée : soit proenzyme, soit enzyme lié avec un inhibiteur. Il est thermolabile. Le facteur D est appelé C_3 PA convertase ou C_3PA se.

L'existence normale du facteur E et sa nature sont discutées. Son rôle et sa nature seraient ceux d'un facteur extrait du venin d'un cobra, de P M 140 000.

Les composants C_3, C_5, C_6, C_7, C_8,C_9 ont été décrits dans l'étude sur la voie classique.

3 - Activation complémentaire par la voie alterne

A - Mécanismes d'activation

Il s'agit de réactions enzymatiques en cascade, comme dans la voie classique (Figure 2). Mais ici les responsables de l'activation ne sont pas uniquement les conflits antigènes-anticorps mais de nombreuses conditions physiopathologiques :

-ainsi des polysaccharides tel le zymosan, l'inuline, l'agar activent cette voie.

-des enzymes protéolytiques telle la trypsine (27)

-les endotoxines bactériennes notamment les lipopolysaccharides des bactéries gram négatif (31)

-les complexes immuns interviennent aussi chez le cobaye (89) : les gamma 1 globulines ne fixant pas C_1 activent néanmoins le complément. Le site responsable ne serait pas le fragment F_c de l'immuno-globuline mais le fragment F (ab') 2 résultant de la scission de l'immunoglobuline G par la pepsine.

- les globulines aggrégéss ont aussi le pouvoir d'activer la voie alterne : ainsi les immunoglobulines A_1 et A_2 aggrégées (38) par chauffage ou couplage chimique déclenchent l'activation de C_3 PAse. D'ailleurs, des Ig A simplement polymerisées ont un certain effet sur cette voie. Les immunoglobulines G_1, G_2 et G_3 aggregées induisent la transformation de C_3 Pase. Le site responsable est situé sur le fragment Fc. Les immunoglobulines E sont elles aussi efficaces (26).

-De plus on sait que le venin de cobra contient une protéine nommée Cobra Venom factor ou Co VF de P M égal à 140 000 qui est capable de s'unir en un complexe équimoléculaire de P M 220 000 avec C_3 P A. Ce complexe, différent de la C_3 convertase de la voie classique a les mêmes propriétés de scission de C_3. L'adjonction de Co VF est d'ailleurs une excellente méthode pour dépléter un sérum en C_3 PA ou en C_3.

Le C_3 b ou facteur A conduit aussi à l'activation de la voie alterne. Comme il dérive de la voie classique il se produit donc une véritable "boucle d'amplification"; chaque fois que l'activation par la voie classique se produit, la voie alterne est ensuite stimulée.

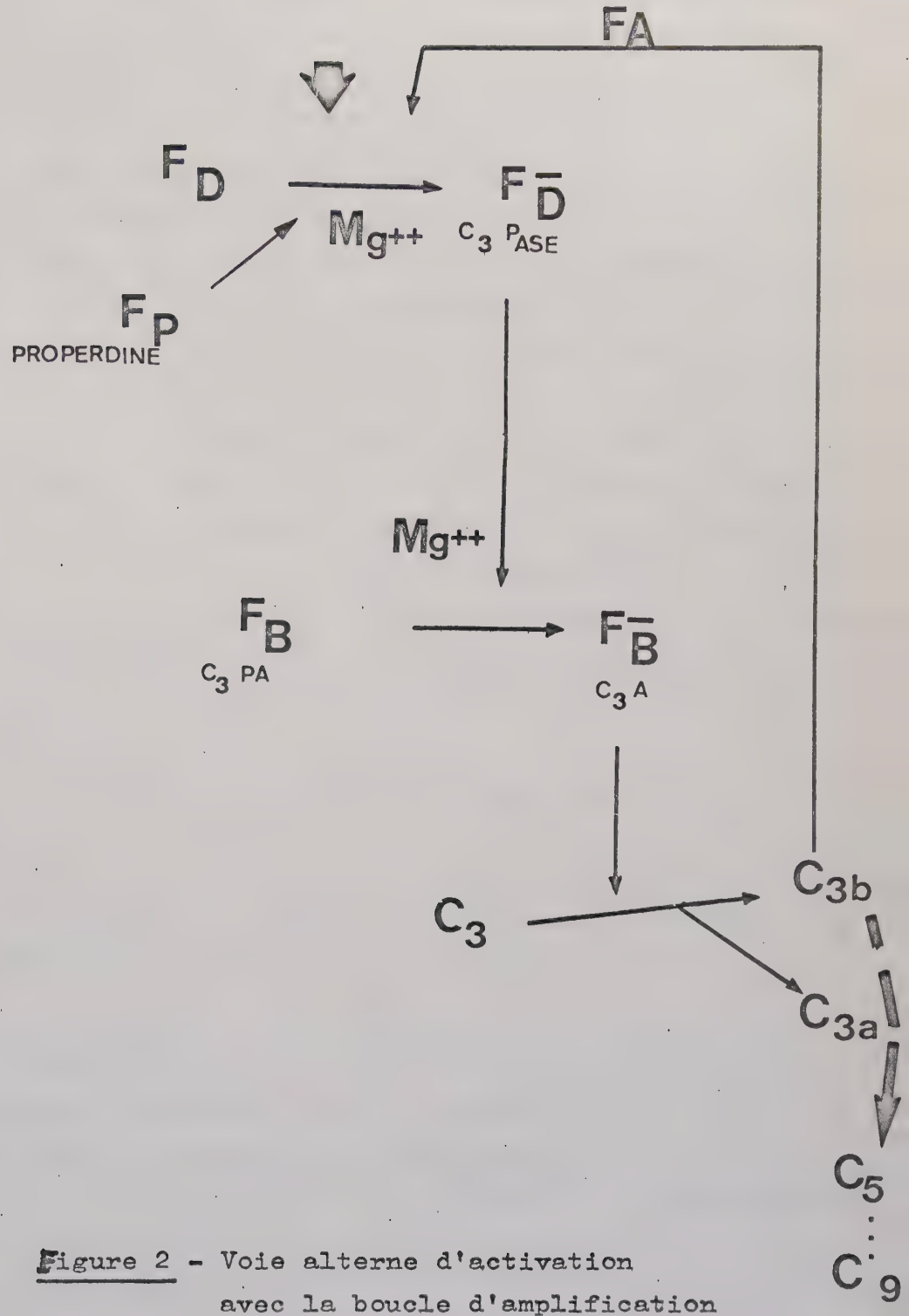


Figure 2 - Voie alterne d'activation avec la boucle d'amplification du C_{3b} (F A)

Sur la figure 2, les causes habituelles d'activation (Zymosan, inuline, lipopolysaccharides, immunoglobulines aggrégées) sont représentées par la flèche épaisse. Cette activation déclenche, avec l'aide du facteur P (28) et d'autres cofacteurs sériques dont le facteur A, l'activation du Facteur D en $\overline{D}$ ou C_3 PAse.

Cette C_3 PAse comme son nom l'indique, scinde le C_3 PA (ou facteur B) en C_3 Activator ou C_3 A, gammaglobuline de P M 60000 et en un autre fragment. Ce C_3A ou GGG, "glycin rich gamma glycoprotein" agit de la même manière que la C_3 Convertase de la voie classique, en scindant C_3 natif en C_3 a et C_{3b}... avec activation ensuite du reste de la chaîne complémentaire jusqu'en C_9.

Cette séquence nécessite la présence de l'ion Mg ++ et "court-circuite"donc en quelque sorte les trois premiers composants C_1, C_4, C_2 de la voie habituelle. Ce schéma d'activation concorde tout à fait avec l'expérience primitive de PILLEMER (81) ; la mise en présence à 17° C et en milieu magnésien de properdine de zymosan et de cofacteurs sériques conduit à un complexe PZ ; celui-ci réchauffé à 37° active les derniers composants du complément sans altérer les premiers

Tous les facteurs sont nécessaires aussi bien P,D, B ou A (28, 38, 39, 86, 87)... la déplétion de l'un deux conduisant à une nette diminution de l'activité, voire à la disparition de l'activation de cette voie en cas de déplétion en Properdine (28,39). Tous ces éléments ont aussi un pouvoir de C_5 convertase (73).

L'originalité de cette voie est la présence de la boucle d'amplification réalisée par le facteur A ou C_{3b} qui constitue à la fois un mécanisme d'activation et de contrôle.

B - <u>Mécanismes de contrôle de l'activation</u>

Cette voie alterne ou voie de la properdine est aussi soumise à des mécanismes de contrôle :

Ceux-ci peuvent être dûs :

-à l'altération spontanée des composants activés : ainsi C_3 PAse ou $\overline{D}$ n'agit pas longtemps en raison de l'épuisement rapide de C_3 PA.

- à la limitation de l'activation par formation de complexes se liant aux intermédiaires cellulaires.

- à des protéines de contrôle :

comme le C_{3b} inactivator qui empêche la protéolyse du C_3 PA soit par action directe sur C_3 PAse, soit par action sur C_{3b}. Ainsi la déplétion en C_{3b}INA par des anticorps spécifiques (56) produit une activation spontanée de la voie alterne aboutissant à la diminution massive du C_3.

Expérimentalement, la réaction de clivage du C_3 PA par la C_3 PA se peut être inhibée par l'EDTA chélatant le coenzyme Mg^{++} mais aussi par l'héparine.

L'acide epsilon aminocaproïque accélère au contraire cette réaction.

CHAPITRE III

SYNTHESE ET METABOLISME DES PROTEINES COMPLEMENTAIRES

Le système du complément existe chez la plupart des animaux ; il apparaît très tôt dans l'ontogénie avant la synthèse des immunoglobulines.

1 - Phylogénie .

La mise en évidence du système complémentaire dans les différentes espèces animales se heurte à des problèmes techniques difficiles. Ainsi avec la méthode couramment employée d'immuno-hémolyse utilisant comme cellules cibles des hématies de mouton, on ne peut trouver d'activité hémolytique dans l'hémolymphe de certains vers et de certains crabes. Cependant, le Co VF induit une activité hémolytique dans la lymphe de ces espèces indiquant la présence d'un système "properdine-like".

Malgré ces difficultés il est actuellement admis que tous les vertébrés, tous les aviaires, tous les amphibiens et les poissons osseux possèdent un système complémentaire lytique (83).

2 - L'ontogénie humaine est de connaissance récente.

Si l'on sait depuis longtemps que les taux de complément chez le nouveau-né dans les premiers jours de sa vie sont inférieurs de 20 à 50 % à ceux des adultes ce n'est que récemment (83) avec l'emploi des molécules marquées et l'immunofluorescence que l'on a pu étudier le début de la synthèse par le foetus.

Les résultats obtenus diffèrent selon les auteurs en raison des différences de techniques et de matériel employés, en raison aussi du polymorphisme de certains composants (C_3, C_4, C_3 P A).

Il est certain que cette synthèse protéique apparaît dès les premières semaines de la vie intrautérine. Les travaux de GITLIN (33) indiquent que le C_3, le C_{1s} INH apparaissent dès le vingt-neuvième jour. Cet auteur a même pu déterminer que le taux sérique de C_3 augmentait constamment au cours de la vie foetale passant de

1,9 mg pour 100 ml à 5 semaines et demi, à 80 mg à 41 semaines. Le C_3 est présent dans le liquide amniotique ainsi que le C_1 INH qui a déjà une concentration sérique égale à celle de l'adulte à la vingt huitième semaine (33).

COLTEN (19) trouve une synthèse de C_2 et de C_4 dans les macrophages surtout intrahépatique dès la huitième semaine. Cet auteur a aussi montré que le taux de synthèse de C_2 exprimé en fonction de l'unité de poids de tissu hépatique demeurait constant au cours de la gestation tandis que celui de C_4 augmentait régulièrement.

Pour KOHLER (53), le début de synthèse de C_5 se situe à la huitième semaine, suivie de celle de C_3 et C_4 à la onzième semaine. De plus une culture de cellules coliques prélevées à la dix-neuvième semaine produit C_1 dont la synthèse débuterait déjà à la quatorzième semaine (53)

L'étude de l'ontogénie des composants de la voie alterne n'est pas encore faite de façon extensive.

Quelques soient les discordances entre les résultats de différentes équipes, il est certain que la synthèse complémentaire apparaît très précocement bien avant celle des immunoglobulines qui ne sont détectées qu'à la onzième semaine dans les cultures cellulaires : d'abord IgM, puis IgG. Ces faits suggèrent que le système du complément est un moyen de défense biologique plus précoce que les anticorps, mais moins spécifique.

3 - <u>Les sites de synthèse</u> sont eux aussi controversés.

Ces sites de synthèse ont été recherchés d'une part par la méthode d'incorporation en milieu de culture cellulaire d'acides aminés marqués suivie d'immunoélectrophorèse et d'autoradiographie (83), d'autre part par une adaptation de la technique d'immunohémolyse en plaques de JERNE (19).

- La biosynthèse de C_1 (19, 22) a d'abord été dévolue à l'intestin grêle et au côlon où la production de C_{1q} apparaît dès

la quarante-huitième heure chez le porc foetal. Ensuite, apparaîtrait une production splénique, ganglionnaire, hépatique et pulmonaire.

Le macrophage serait la cellule principale de synthèse (19) ce qui n'est pas admis par tous. Il est possible aussi que chaque subunité de $C1$ (C_{1q}, C_{1r}, C_{1s}) soit synthétisée par une cellule différente et que la macromolécule de C_1 soit assemblée dans l'une de ces cellules. Un soutien à cette hypothèse est apporté par la connaissance de déficits complémentaires dissociés portant exclusivement sur C_{1q} ou sur C_{1r} (14, 19, 86).

- Nous avons déjà parlé de la production de C_2 et C_4 par les macrophages hépatiques. Les macrophages élaborent aussi ces composants dans les poumons, la moelle osseuse, la rate, le foie (19). Il a été montré que seules les cellules adhérentes au verre et à pouvoir de phagocytose, ayant les mêmes caractéristiques que 10 à 15 % des cellules d'un exsudat péritonéal de cobaye étaient capables de synthétiser C_2. Certaines des cellules qui produisent C_2 produisent aussi C_4 comme l'illustre la réduction de moitié de la synthèse de C_2 chez des animaux déficitaires en C_4 (19).

- La biosynthèse de C_3 n'a pas pour seule origine le foie bien que la transplantation de celui-ci change le phénotype de C_3 (3). Les poumons, la peau, le placenta comme organes ; les hépatocytes, les macrophages et les fibroblastes comme cellules semblent concourir à sa production (33).

- Les sites de production de C_5 sont divers : poumons, foie, rate, intestin foetal, thymus, cellules péritonéales et cellules de moelle osseuse (19). La cellule responsable n'a pas été identifiée.

- Le foie est le site majeur de production de C_6. Le C_8 a été trouvé dans les cultures de cellules hépatiques, rénales, pulmonaires et spléniques (19).

- Le C_{1s} INH a des lieux de synthèse voisins de ceux du C_3 (33).

- Enfin le C_3 P A semble synthétisé par le foie.

Les organes responsables de la synthèse des composants du complément sont donc très nombreux. Les cellules responsables à l'intérieur de l'organisme sont aussi variées : macrophages, cellules intestinales, hépatocytes, fibroblastes.

4 - Le taux de renouvellement de ces protéines est particulièrement élevé : la demi-vie de C_{1q}, C_4, C_5 est de 24 à 48 heures, 58 heures pour C_3 (71)

Les taux de synthèse pour C_3 et C_4 sont compris entre 0,5 et 1,5 mg/kg/heure. Le pourcentage de dégradation est de 1 à 3 % de leur pool plasmatique par heure.

CHAPITRE IV

RÔLE DU COMPLEMENT

Ce rôle peut être envisagé sous deux aspects :

Le système du complément a un rôle spécifique dépendant d'un conflit antigène-anticorps qui active la séquence complémentaire dont la résultante est la destruction ou la neutralisation de l'antigène.

A cette activité immune propre, le déclenchement de l'activation complémentaire ajoute des effets non spécifiques qui peuvent être dirigés contre l'organisme entier.

Le système du complément a donc des effets locaux et généraux qui sont en fait liés. De plus l'activité du complément déborde l'aggression immune (71) puisqu'il intervient dans des processus inflammatoires d'origines diverses : infectieux (82), mécaniques (24).

Les activités du système complémentaire activé peuvent être divisées en sept paragraphes (76) :

1 - Nous venons de parler de <u>l'action cytolytique</u> qui nécessite C_8 et C_9 pour l'attaque de la membrane cellulaire.

Il convient de noter que si une hémolyse est induite par la voie alterne, l'efficacité cytolytique de l'activation de la voie classique est attenuée.

Par ailleurs, certaines cellules sont plus sensibles que d'autres. Ainsi les hématies de mouton sont les cellules cibles de choix pour déterminer la valeur complément lytique d'un sérum ; chez l'homme certaines maladies induisent une plus grande sensibilité des mêmes globules rouges : les hématies de malades atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne sont très sensibles à l'activation de la voie alterne (39).

2 - <u>Accroissement de la perméabilité vasculaire</u>

Cette propriété non spécifique est due à quatre produits de scission de la voie classique :

-les " C kinin", C_{2b} et C_{4a}, résultats du clivage enzymatique de C_2 et de C_4 par la C_1 estérase. Ces deux produits, libérés anor-

malement lorsque leur inhibiteur C_{1s} INH est absent sont responsables de phénomènes inflammatoires majeurs. Le défaut héréditaire de cet inhibiteur entraîne l'oedème angioneurotique héréditaire se manifestent par de brusques accès d'oedèmes de la face chez l'enfant avec possibilité d'oedème mortel de la glotte.

-les deux anaphylatoxines, C_{3a} et C_{5a} dont nous allons parler pour la troisième propriété.

3 - Rôle anaphylatoxique

Le C_{3a} et le C_{5a} produits du clivage de C_3 natif et de C_5 ont une activité "anaphylatoxique".

Leur mode d'action est voisin de celui de l'histamine puisqu'ils accroissent la perméabilité vasculaire et provoquent une contraction intense des fibres musculaires lisses, notamment in vitro sur l'intestin isolé de cobaye (71). Ils libèrent d'ailleurs l'histamine des mastocytes péritonéaux, des plaquettes et des polynucléaires basophiles.

Il n'y a pas de tachyphyllaxie croisée entre ces deux peptides puisqu'un muscle lisse rendu insensible à C_{3a} par applications successives de cet enzyme reste sensible à C_{5a} (71).

4 - L'immunoadhérence

Cette propriété est dévolue à C_{3b} qui, rappelons-le, se fixe sur les cellules. Il s'agit de la capacité particulière des complexes antigènes-anticorps-complément d'adhérer aux hématies de primates et aux plaquettes de non primates. Cette activité requiert la présence de C_3 activé ; elle laisse supposer qu'il existe à la surface de ces cellules de récepteurs pour C_{3b} comme à la surface des monocytes, des macrophages, des lymphocytes B et des polynucléaires.

Cette propriété est solidaire de la cinquième :

5 - L'immunophagocytose, notamment responsable de l'opsonisation des bactéries (tréponème) qui se sont fixées sur des hématies en présence de l'anticorps spécifique et du C_{3b}.

6 - Le chimiotactisme est dévolu à C_{3a}, C_{5a} et $C_{\overline{567}}$; il porte surtout sur les polynucléaires. Ceux ci sont attirés par les substances chimiques libérées par l'activation complémentaire, aux lieux où s'est faite cette activation. L'immuno-phagocytose s'en trouvera favorisée si l'antigène est encore présent (35).

En même temps, la séquence complémentaire induit une mobilisation des leucocytes à partir de la moelle osseuse (76).

7 - Le rôle dans la coagulation sanguine

Il est assez complexe, comme l'illustre la figure 3. Cette

Interactions entre système complémentaire et coagulation, fibrinolyse, kinines

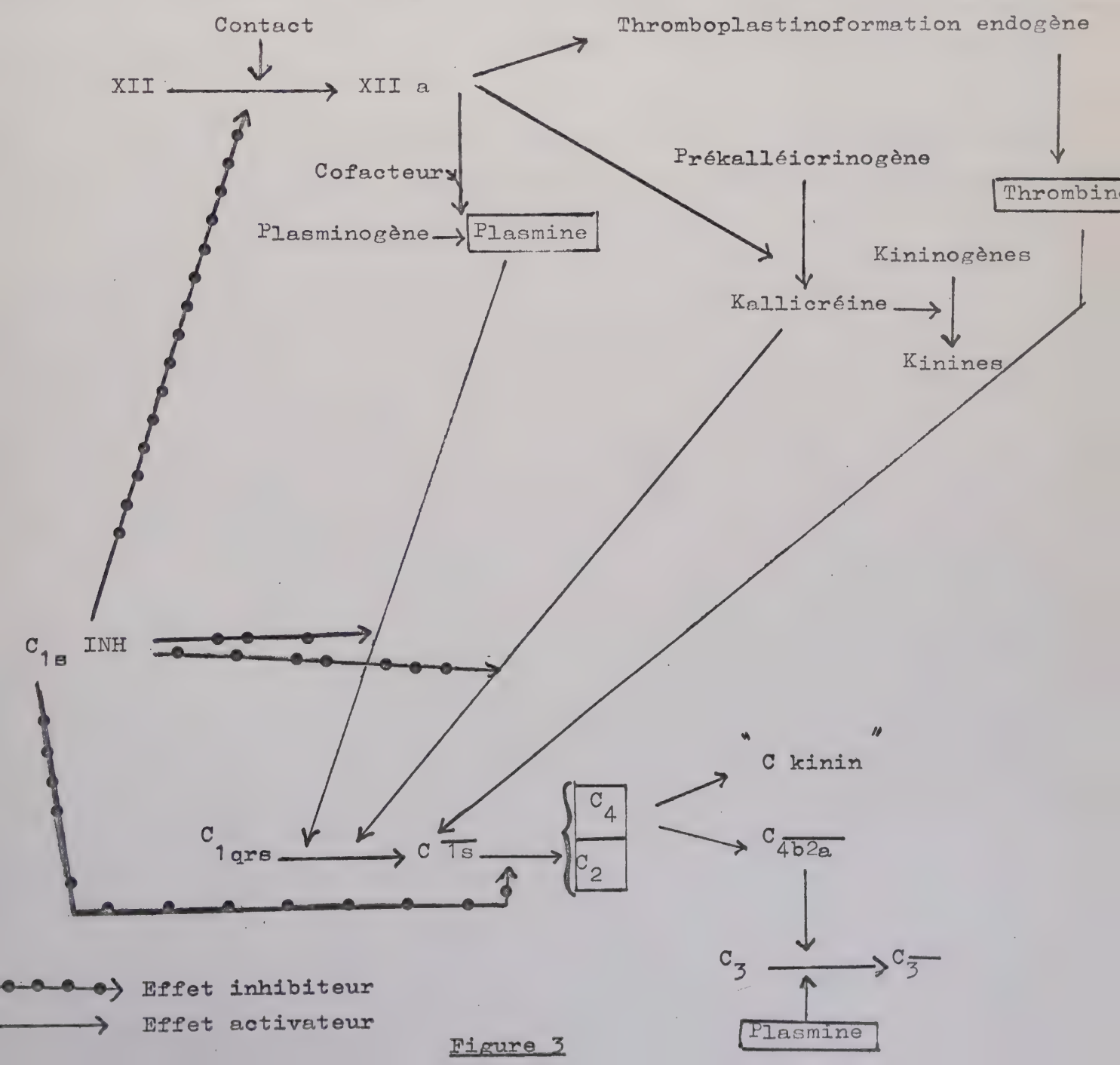


Figure 3

intervention dans la coagulation qui elle aussi se déroule en cascade d'activation est illustrée par plusieurs faits (91, 93) :

-les lapins déficients héréditairement en C_6 ont des troubles hémorragiques : leur temps de coagulation est très allongé alors que tous les facteurs de l'hémostase sont normaux (71). Ce fait n'a cependant pas été retrouvé en clinique puisque le seul cas de déficit en C_6 humain décrit par LEDY en 1974 ne s'accompagne pas d'un allongement du temps de coagulation (93).

-Si les composants du complément ne sont pas nécessaires aux phénomènes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) experimentale, en leur absence il y aurait une réponse hypotensive moindre. On sait en outre que des complexes immuns peuvent déclencher une CIVD (5, 91).

L'inhibiteur de la C_1 estérase (C_{1s} INH) paraît avoir un rôle important dans la coagulation puisqu'entravant l'activation du facteur XII et de la plasmine (5).

CHAPITRE V

EXPLORATION DU SYSTEME COMPLEMENT

Elle comporte plusieurs possibilités d'intérêt et de difficultés techniques variables :

1 - La mesure de l'activité lytique globale du système complémentaire par une technique immunohémolytique est la méthode d'exploration la mieux connue. Le principe en est le suivant : la mise en présence de dilutions successives d'un sérum à tester et de volumes fixes d'une suspension d'hématies sensibilisées (E A) entraîne d'une dilution à l'autre la lyse d'un nombre variable des hématies. On calcule à l'aide d'une courbe le volume absolu de sérum capable de lyser la moitié des hématies présentes : ce volume contient une unité hémolytique 50 % de complément total (CH 50). A partir de ce volume il est possible de calculer le nombre d'unités hémolytiques 50 % de complément total contenues dans un ml de sérum. Les résultats sont influencés par le nombre des hématies employées et par les conditions techniques de dosage ; ils nécessitent donc une technique codifiée qui doit être testée sur de nombreux sujets normaux. La méthode utilisée à Dijon donne des résultats physiologiques de 40 à 60 unités hémolytiques 50 % par ml de sérum :
CH 50 = 50 $\pm$ 10 U/ml.

2 - Nous avons utilisé pour le dosage de différents composants complémentaires la méthode d'immunodiffusion puisque ces fractions sont porteuses de déterminants antigéniques.

La technique employée est une méthode modifiée de l'immunodiffusion radiale de Mancini (40). On emploie des plaques garnies de douze puits creusés dans la gélose (où est incorporé l'antisérum); le sérum de référence est introduit dans les trois premiers puits à des dilutions de 1/1, 1/2 et 1/4 qui permettront de tracer la droite de référence. Les sérums à tester sont introduits dans les neuf autres puits. Les sera de référence et les plaques pour C_3, C_4, et F_B sont fournis par les Laboratoires BEHRING. Il n'existe pas encore de plaque pour le dosage de C_{1q} ce qui nous a obligé à

préparer un gel d'agarose contenant l'antisérum C_{1q} (Laboratoires BEHRING) et à y creuser des puits de taille et de disposition comparable aux précédents. Le contact entre sérum et antisérum a lieu à + 4° C et la lecture se fait à la quarante-huitième heure à l'aide d'un immunoscope (DESAGA) grossissant quinze fois. L'épaisseur de la bande circulaire de diffusion est lue dans deux directions perpendiculaires pour chaque puit, le produit de ces deux chiffres est alors comparé à celui des sérums de référence à l'aide de la droite obtenue à partir des trois premiers puits.

Les valeurs normales ainsi obtenues sont pour 100 ml de sérum :

$C_3 = 143,5 \pm 16,5$ mg

$C_4 = 40 \pm 20$ mg

Facteur B = 18 $\pm$ 4 mg

$C_{1q} = 100 \pm 30$ pour cent des valeurs de référence

La méthode est fiable et très reproductible.

3 - Le dosage de ces différents composants peut aussi se faire par une méthode que nous n'utilisons pas, basée sur le pouvoir hémolytique. On emploie une réaction d'hémolyse où tous les composants hormis celui à doser sont apportés en excès. Il s'agit d'un dosage stoechiométrique mettant en jeu des dilutions du liquide biologique envisagé, une suspension d'intermédiaires cellulaires E A C intervenant avant le composant à doser et enfin une solution apportant les composants intervenant après celui à doser. La fraction C_3 peut aussi être évaluée par <u>immunoadhérence</u> en apportant C_1, C_4, C_2 en excès on peut détecter C_3 fixé à des complexes antigènes-anticorps (76).

4 - L'exploration la plus élaborée est sans conteste l'étude du métabolisme des différents composants. A l'aide du marquage isotopique de ces molécules protéiques, on peut apprécier la vitesse catabolique, la demi-vie, l'élimination urinaire et leur distribution dans les compartiments de l'organisme. Nous en avons données quelques valeurs chiffrées au précédent chapitre.

5 - La recherche d'un pouvoir anticomplémentaire est aussi utile surtout lorsqu'existe une diminution de l'activité complémentaire dans le liquide biologique étudié. Ce pouvoir anticomplémentaire est recherché en faisant incuber par exemple du complément frais de cobaye avec le sérum à tester ; la diminution de l'activité hémolytique résiduelle après incubation par rapport à un témoin établit la présence dans ce sérum de substances consommant le complément.

*
* *

Le dosage du complément total n'est qu'un premier élément d'orientation dans l'étude de l'activation du système complémentaire. La valeur du CH 50 est donc précieuse pour la suite des investigations ; les taux de C_3 suivent assez fidèlement le pouvoir hémolytique global.

On porte plus attention sur la diminution de l'activité complémentaire que sur son augmentation. L'augmentation de l'activité a en effet peu d'intérêt en pratique clinique. Elle survient au cours de processus inflammatoires ou infectieux variés tels l'infarctus du myocarde, le rhumatisme articulaire aigu, la polyarthrite rhumatoïde, la périartérite noueuse,.. Le complément semble alors se comporter comme un stigmate non spécifique de l'inflammation de façon identique à l'accélération de la vitesse de sédimentation et l'augmentation de la fibrinémie.

La diminution de l'activité complémentaire se rencontre aussi dans nombre d'affections comme en témoigne le tableau 3. L'importance de ce chapitre tient au nombre des études consacrées, à l'intérêt diagnostique et pathogénique dans les affections concernées.

L'activation du système du complément semble tenir une place importante dans le déterminisme de nombreuses affections. La

deuxième partie de ce travail est consacrée à l'étude du rôle du complément dans les néphropathies glomérulaires.

TABLEAU III

LES ABAISSEMENTS DU COMPLEMENT EN PATHOLOGIE HUMAINE

Liquide biologique	Maladie
Sérum	. Glomérulonéphrite aigue classique . Glomérulonéphrite mésangioproliférative . Rejets d'homotransplants . Lupus erythémateux disséminé (L E D) . Maladie du sérum . Hépatopathies chroniques . Endocardites lentes avec atteinte glomérulaire . Oedème angioneurotique héréditaire. . Rares cas de : .polyarthrite rhumatoïde séropositive . Sjögren . Myasthénie grave . Maladie de Hashimoto . Lymphomes, myélomes . Cryoglobulinémies . Déficits immunitaires héréditaires en immunoglobulines ou en un composant du complément
Liquide synovial	. Polyarthrite rhumatoïde . L E D
L C R	. Sclérose multiloculaire. . L E D avec atteinte nerveuse centrale

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DU SYSTEME COMPLEMENTAIRE DANS LES NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES

CHAPITRE I

GLOMERULONEPHRITES EXPERIMENTALES

Il est possible d'induire chez l'animal des glomérulonéphrites expérimentales au moyen de deux types d'anticorps : des anticorps antimembrane basale glomérulaire (anticorps anti G B M) et des complexes antigène-anticorps circulants fixant le complément.

1)La première catégorie de glomérulopathie peut être obtenue par des anticorps antimembrane basale synthétisés par une espèce différente ou par l'animal lui-même, la membrane basale représentant l'antigène.

A - La glomérulonéphrite hétéroimmune du type MASUGI est obtenue par injection à l'animal (rat) d'un sérum antimembrane basale obtenu chez un lapin par injection de broyat glomérulaire de rat. L'antigène peut être aussi extrarénal, d'origine pulmonaire ou placentaire. La maladie chez l'animal se déroule en deux phases après l'injection :

-dans la première phase dite hétérologue, les hétéroanticorps de lapin injectés et du complément de l'hôte se fixent rapidement de façon linéaire le long des membranes basales des capillaires glomérulaires. Il existe histologiquement une prolifération cellulaire endocapillaire. Apparaissent très vite une protéinurie et une chute du complément sérique.

-pendant la deuxième phase dite autologue, l'hôte s'immunise contre les hétéroanticorps en 8 à 10 jours, formant des autoanticorps qui se déposent alors sur les hétéroanticorps glomérulaires, induisant une proliférations endo et extracapillaire et une nouvelle chute du complément sérique. L'évolution peut se faire vers la guérison si la quantité d'hétéroanticorps est faible, vers l'insuffisance rénale si la quantité est plus forte.

B - L'immunisation peut aussi se faire par des antigènes de membrane basale hétérologue. Un mois après cette injection apparaît une glomérulonéphrite (STEBLAY) avec lésions prolifératives

endo et extracapillaires. Cette maladie est transmissible passivement par injection de sérum d'animal immunisé.

Quelque soit le type d'immunisation, on observe en immunofluorescence, des dépôts linéaires d'immunoglobulines et de complément le long de la membrane basale. Ce premier type de glomérulopathie est illustré en clinique humaine par le syndrome de Goodpasture.

2°)La deuxième catégorie de glomérulonéphrites est induite par des complexes immuns circulants. L'injection à un animal d'une protéine étrangère permet de réaliser une maladie des complexes immuns appelée maladie sérique. Si l'injection est unique, elle peut provoquer une maladie sérique aigue: lorsqu'on suit le devenir de la protéine injectée (exemple : sérum albumine bovine, marquée isotopiquement, injectée à un lapin) on assiste d'abord à une diminution progressivd de sa concentration sérique, puis au huitième jour apparaissent des complexes antigène-anticorps dans le plasma qui atteignent leur taux maximum au dizième jour. Ces complexes circulants et l'antigène marqué disparaissent ensuite tandis que le taux des anticorps libres s'élève progressivement. C'est au huitième, dizième jour que les manifestations cliniques apparaissent : articulaires, cutanées, cardiaques et rénales sous forme de lésions prolifératives endocapillaires. En même temps surviennent protéinurie et chute du taux sérique de complément. L'immunofluorescence montre des dépôts de l'antigène en cause, d'immunoglobulines et de complément sous forme granuleuse le long des parois glomérulaires.

L'injection répétée de l'antigène induit une maladie sérique chronique s'exprimant par une protéinurie plus ou moins abondante avec dépôts extramembraneux en histologie. L'immunofluorescence donne les mêmes résultats qu'au cours de la maladie sérique aigüe. L'évolution vers la guérison ou vers l'insuffisance rénale dépend de la durée de l'immunisation.

Les deux maladies sériques relèvent donc de la localisation intraglomérulaire de complexes immuns circulants antigène-anticorps fixant le complément. Pour produire les lésions il ne doit pas y avoir excès ou insuffisance d'anticorps ni de complexes précipitants: les complexes pathogènes sont ceux pour lesquels il y a léger excès

d'antigène ou équivalence antigène-anticorps ... ces complexes sont alors solubles dans le plasma et peuvent être "trappés" dans les glomérules.

L'équivalent en clinique de ces injections d'antigène est la maladie sérique humaine qui se rencontre surtout après sérothérapie : sérum antitétanique, mais aussi sérum antilymphocytaire (S.A.L.). Nous rapportons un cas de maladie sérique aigüe survenue chez un transplanté rénal au dizième jour après la première injection de S.A.L., malgré l'association à un traitement immunosuppresseur classique (azathioprine et prednisolone); elle s'est manifestée par des symptômes articulaires et rénaux. L'évolution des taux complémentaires est donnée dans la figure 4. On assiste à une chute massive des différents taux de la voie classique alors que le facteur B est normal. Ces modifications ne durent que quelques jours. Il existe donc dans toutes ces atteintes expérimentales une participation du système complémentaire dont témoignent les dépôts observés en immunofluorescence et les variations des taux sériques des différents composants. Ces "stigmates" de la participation complémentaire sont retrouvés dans les glomérulonéphrites humaines à des degrés différents selon la variété de la néphropathie.

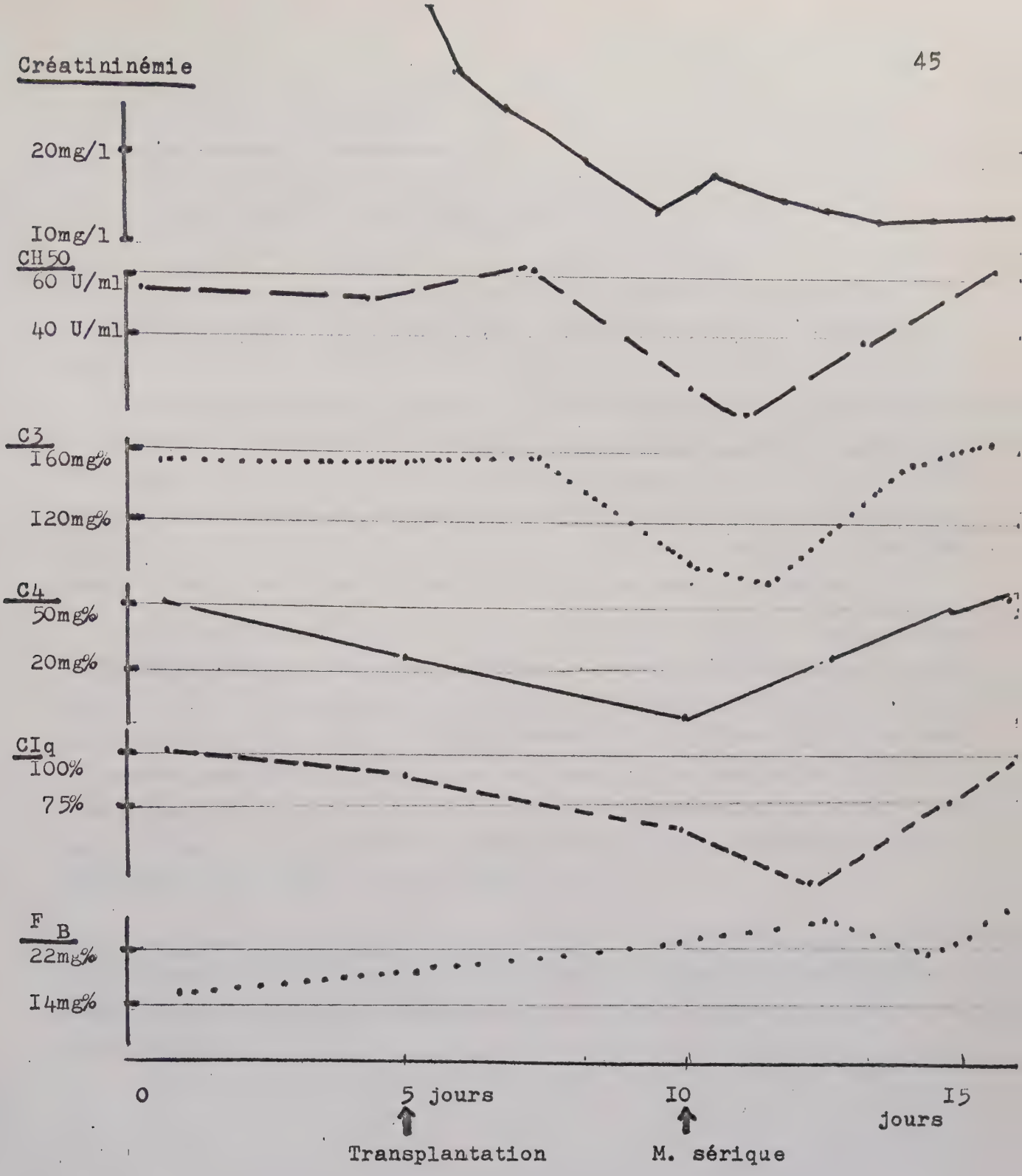


Figure 4

MALADIE SERIQUE SURVENUE AU DIZIEME JOUR

D'UN TRAITEMENT PAR LES GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES

CHAPITRE II

LES NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES HUMAINES

Il est habituel quand on parle des différentes variétés de glomérulopathies de souligner les difficultés de leur classification.

On divise schématiquement ces néphropathies en glomérulopathies primitives et en glomérulopathies secondaires lorsqu'on trouve une étiologie précise. Ces deux types d'atteintes ont parfois les mêmes lésions histologiques. Ainsi une glomérulopathie extramembraneuse est soit primitive, soit associée à un diabète, un lupus érythémateux, à une néoplasie ou une thrombose des veines rénales...

La classification est basée à la fois sur l'étiologie et sur la forme histologique. Bien souvent la néphropathie apparaît primitive et c'est le résultat de la biopsie rénale qui la place dans un cadre nosologique. Il en résulte différentes formes histologiques qui correspondent chacune à des entités évolutives assez bien tranchées. Pour des raisons de commodité inhérentes au sujet traité, nous envisagerons d'abord les glomérulopathies secondaires, puis primitives sans les opposer formellement.

Le tableau IV présente la liste des néphropathies glomérulaires où le système complément intervient soit par sa découverte au niveau glomérulaire en immunofluorescence, soit par les variations de ses taux sériques.

TABLEAU IV

MALADIES AVEC DEPOTS DE COMPLEMENT DETECTABLES DANS LES GLOMERULES PAR IMMUNOFLUORESCENCE

d'après LEBER (62) modifié.

	Hypocomplémentémie sérique
1) MALADIES AVEC CONFLIT Ag-Ac certain	
-Syndrome de Goodpasture	oui
- Lupus érythèmateux disséminé	oui
- Maladie sérique	oui
2) MALADIES AVEC CONFLIT Ag-Ac présumé	
° d'étiologie connue:	
-Glomérulonéphrite aigue post-streptococcique	oui
-Endocardite subaigue	oui
-Néphrite du shunt à S. albus	oui
-Néphrite de la fièvre quarte	oui
-Glomérulonéphrites virales (Ag Australia, Echovirus type 9)	oui
-Tumeur maligne	?
° d'étiologie inconnue:	
-Cryoglobulinémies mixtes essentielles	oui
-Glomérulopathie extramembraneuse	non
-Glomérulopathie à dépots mésangiaux d'Ig A-Ig G	non
3) MALADIES AVEC CONFLIT Ag-Ac possible	
-Purpura rhumatoide	non
4) MALADIES SANS CONFLIT Ag-Ac apparent	
-Glomérulonéphrites mésangioprolifératives	oui
-Syndrome hémolytique et urémique	non
-Néphropathie proliférative segmentaire et focale	non
-Hyalinose segmentaire et focale	non
-Diabète	non
-Hypertension artérielle maligne	non

1 - LA NEPHROPATHIE LUPIQUE

Le lupus érythémateux disséminé est la maladie caractéristique de la circulation sanguine de complexes immuns. Ceux-ci peuvent être composés d'anticorps anti-ADN dirigés contre de l'ADN mono ou bi-caténaire, d'anticorps anti-ARN avec de l'ARN ; il peut s'agir aussi de complexes immuns à activité de facteur rhumatoïde (1,52). Au sein de tels complexes il a pu être mis en évidence in vivo du C 1q (1). L'atteinte rénale est très fréquente dans cette affection, dans 37 à 77 pour cent des cas selon les auteurs (44) et se manifeste selon plusieurs formes histologiques : glomérulopathie segmentaire et focale, glomérulopathie proliférative diffuse, glomérulopathie extramembraneuse, voire extracapillaire; à ces atteintes non spécifiques se surajoutent souvent des lésions plus évocatrices tels des thrombi fibrinoïdes intracapillaires avec épaississement des parois vasculaires en "wire-loop", des corps hématoxyliques de Gross plus rarement. On retrouve les immuns complexes précités dans les glomérules par élution à partir de fragments de reins de lupiques : leur taille correspond à des constantes de sédimentation 7 S ou 19 S (1).

. En immunofluorescence, on retrouve ces composants : des immunoglobulines sont en effet présentes dans les glomérules et elles s'accompagnent de complément. On s'aperçoit ainsi que les dépôts de C_3, C_4, C_{1q} sont très fréquents chez les patients atteints de néphropathie lupique. S'il n'y a pas d'atteinte rénale, ces dépôts sont exceptionnellement rencontrés. Les dépôts de ces mêmes fractions du complément sont retrouvés à la jonction dermo-épidermique de la peau (84).

Dans les glomérules, ils sont localisés à la face endomembranaeuse des parois et dans le mésangium au même endroit que l'IgG.

Des dépôts d'IgA ou d'IgM focaux et moins importants existent chez quelques patients.

.Les dépôts de C3 sont donc quasi constants en cas de néphropathie lupique avec ceux de C4 (69).

.La fréquence des dépôts de C1q est légèrement moindre : 74 pour cent.

.Il n'a jamais été trouvé de facteur B ou C3 P A (84)

.Mais de la properdine apparaît selon les auteurs dans 10 (106) à 86 (84) pour cent des cas.

.Dans le sérum, la valeurs trouvées sont aussi un reflet de l'activation de la voie classique. Le CH 50, le C3 et le C4 sont souvent abaissés ; le facteur B est normal ou légèrement diminué. L'abaissement de ces fractions s'il est un bon argument diagnostique n'est cependant pas constant. Tous les auteurs s'accordent pour signaler la corrélation entre l'hypocomplémentémie et l'atteinte rénale et donc le pronostic de cette maladie (105).

Ainsi LEWIS (65), chez 30 malades objective 60 pour cent d'hypocomplémentémies ; il y avait une atteinte rénale chez ces derniers sauf 2. Parmi les normocomplémentaires 2 seulement avaient une atteinte rénale.

Lorsque le C3 est bas, le C2, le C1q et surtout le C4 sont abaissés. C'est ce dernier composant qui serait le plus souvent abaissé même avec un taux de CH50 normal (60). Ce composant C4 précèderait l'abaissement du C3 dans l'histoire naturelle de la maladie et ne se normaliserait qu'après la restauration d'un taux normal de C3 (50). Le C1s INH lui aussi est souvent abaissé. Le C9 d'ordinaire élevé en cas de lupus s'abaisserait avec l'atteinte rénale (85).

Quant aux composants de la voie alterne, ils sont normaux si le CH_{50} est normal, légèrement abaissés si ce dernier est bas. En cas d'hypocomplémentémie, le facteur B serait diminué dans 50 % des cas environ (50, 69, 105), la properdine s'abaisserait en

moyenne jusqu'à 77 pour cent de sa valeur initiale (60). L'explication possible de ces modifications des composants de la voie alterne réside dans la mise en jeu de la boucle d'amplification du C_{3b} par l'activation classique.

On peut donc accorder à la diminution des taux complémentaires sériques une valeur diagnostique et pronostique dans le lupus érythémateux disséminé. Certains auteurs se guident sur ces taux pour moduler la thérapeutique entreprise (61).

Nous présentons un cas personnel de lupus récemment observé dans le service de Clinique Médicale : il s'agit d'une jeune femme de 24 ans qui a vu apparaître un syndrôme néphrotique au 5 ième mois d'une première grossesse ; dans les suites de l'accouchement d'un enfant mort-né, la protéinurie abondante s'accompagne d'une insuffisance rénale sévère avec hypertension artérielle. La ponction-biopsie de rein met en évidence une glomérulopathie extracapillaire en voie d'organisation cicatricielle. La recherche de cellules L E dans le sang est positive à plusieurs reprises, il existe des anticorps antinucléaires d'aspect homogène à la dilution $1/_{256}$, et à $1/_{512}$ pour les anticorps de type gros grains. Les résultats complémentaires sont les suivants avant le début de tout traitement:

	6/11/74	15/11/74	25/11/74	12/12/74
CH_{50} (N : 40 à 60 U)	23	13	26	37
C_3 (N : 127 à 170)	64	45	52	80
C_4 (N : 20 à 50)	7	10	9	12
C_{1q} (N : 70 à 100 %)	27	inf.à 25	inf. à 25	30
F_B (N : 16 à 22)	13	16	15	25

CORTICOTHERAPIE
2 mg/Kg (le 1/12/74)

Il existe donc une nette diminution des composants de la voie classique alors que le composant de la voie alterne n'est que légèrement affecté. Ces altérations s'améliorent sous corticothérapie.

Deux autres cas où le système complémentaire n'a été étudié que partiellement ont aussi une hypocomplémentémie : un malade avait un C3 à 110 mg/100 ml, l'autre un taux de Bêta 1 A effondré à l'immunoélectrophorèse malgré le traitement entrepris.

L'hypothèse le plus vraisemblable pour expliquer l'hypocomplémentémie est l'activation de la voie classique par les complexes immuns circulants, avec ensuite mise en jeu de la voie alterne par la boucle d'amplification. Cette hypothèse est encore soutenue par la découverte de C1q fixé par les complexes circulants (1), et par les études isotopiques. En effet, qu'il y ait ou non hypocomplémentémie, le taux de catabolisme fractionnel du C3 est toujours nettement augmenté, tandis que les taux de synthèse sont normaux ou légèrement élevés (50,51). L'activation intraglomérulaire du système complément permettrait de comprendre pourquoi hypocomplémentémie et atteinte glomérulaire sont souvent associées dans cette maladie.

Une autre hypothèse est celle d'un déficit complémentaire coexistant avec des manifestations d'autoimmunité comme on en rencontre dans les déficits immunitaires. Les exceptionnels cas de déficits en C 1r ou C1s (14, 84, 93), en C2 (69), en C4 (46) associés à des manifestations lupiques sont en faveur de cette théorie. Mais on ne comprend pas pourquoi dans ces situations les valeurs complémentaires se corrigent en général avec une thérapeutique corticoïde ou immunosuppressive intensive.

2 - LES GLOMERULONEPHRITES AIGUES POST STREPTOCOCCIQUES

Les anomalies complémentaires au cours de ces affections sont connues depuis que GUNN (41) en 1914 décrivit les premières observations avec diminution de la Bêta 1 C globuline. Des travaux ultérieurs ont confirmé ces données (61,65). Les arguments en faveur de l'intervention complémentaire sont là aussi immunohistologiques et sériques.

• en immunofluorescence l'examen de ces glomérulonéphrites prolifératives endocapillaires diffuses objective en règle une fixation des sera anti IgG et anti C_3 sur les dépôts extramembraneux en bosse ("humps")caractéristiques de cette maladie. La fixation de C_3 est toujours très intense alors qu'il n'est pas toujours possible de mettre en évidence l'IgG associée (7); cette fixation isolée de C_3 ne serait pas rare. Les dépôts de C_4 sont inconstants, ceux de C_{1q} exceptionnels.

On observe fréquemment une fixation de properdine dans les "humps" : 8 fois sur 8 étudiés par WESTBERG (106), 83 pour cent des cas pour d'autres auteurs (69). Le C_3 PA a pu être mis quelquefois en évidence dans ces mêmes humps ; il n'y a d'ailleurs qu'au cours de cette affection que des dépôts de C_3PA ont été observés (8).

Le sérum antifibrinogène se fixe sur les foyers de nécrose dans les formes sévères biopsiées au début de leur évolution (7).

Tous ces dépôts disparaissent en général au bout de quelques semaines.

• Dans le sérum, le complément est presque constamment abaissé au moment de l'installation de la maladie. La plus importante statistique (61) fait état d'une diminution du CH_{50} 245 fois sur 246 cas. La baisse de C_3 est parallèle dans 4 cas sur 4 étudiés par WILLIAMS (107) et dans 6 cas sur 7 étudiés par LEWIS (65). Le C_4 est diminué dans la moitié des cas (65, 105) ; le C_{1q} l'est moins souvent : 25 pour cent. C_5 est aussi diminué (105).

La properdine est abaissée dans la plupart des cas ainsi que le C_3 PA. (105)

La diminution des différents composants persiste quelques semaines et le retour à la normale se fait ensuite progressivement. La properdine serait la dernière à se normaliser (105).

D'après ces résultats il y aurait activation possible du complément par la voie classique et par la voie alterne :

- par la voie classique puisque la présence d'immuns complexes circulants suggérée par l'intervalle de temps qui existe entre l'angine et la survenue de la néphropathie est étayée par la découverte en immunofluorescence de l'antigène streptococcique A_{12} ou A_1 dans les glomérules (105). Des travaux récents (116) suggèrent que le streptocoque peut remanier l'immunoglobuline qu'il rencontre dans le sérum ; cette IgG modifiée induirait alors la formation de complexes cryoprécipitables activant le complément ; dans les glomérulonéphrites avec prolifération cellulaire une cryoglobulinémie est en effet plus souvent mise en évidence que dans les autres formes histologiques (116).

- la présence des dépôts isolés de C_3 intrarénaux sans immunoglobulines n'est pas un argument suffisant en faveur d'une activation de la voie alterne. Par contre PICKERING a découvert dans le sérum de malades atteints de glomérulonéphrite aigue un facteur capable d'agir directement sur C_3 sans les intermédiaires de la voie classique (80). Ce facteur est capable d'inactiver le complément de cobaye mis à son contact ou de scinder le C_3 natif lors du mélange d'un sérum de malade et d'un sérum humain normal à 37° C durant une heure (107, 108). Ce facteur disparaît lors de la guérison de la maladie. Sa nature n'est pas établie mais l'analogie avec le facteur néphritique présent dans certaines glomérulonéphritiques chroniques a été proposée (voir chapitre sur les glomérulonéphrites mésangioprolifératives.)

Les études isotopiques montrent une augmentation du catabolisme du C_3 associée à une diminution de la synthèse : ces deux facteurs concourant à l'hypocomplémentémie (2).

3 - LA GLOMERULONEPHRITE DU PALUDISME

Elle a une place aussi dans les maladies à immuns complexes.

On connaît surtout la " néphrite quintane " due à plasmodium malariae, responsable fréquemment de syndrome néphrotique. L'atteinte histologique est soit une glomérulopathie extramembraneuse, soit une glomérulopathie mésangioproliférative.

L'immunofluorescence dans ces atteintes glomérulaires découvre 15 fois sur 30 cas étudiés des immunoglobulines, 11 fois sur 30 du C_3 pour WARD, associés à un antigène de plasmodium malariae trois fois sur les 13 recherchées (100).

Les localisations des dépôts sont les mêmes pour tous ces constituants.

L'association possible avec un abaissement du CH_{50} dans le sérum est encore en faveur de la théorie immunologique.

Nous avons observé un cas de glomérulonéphrite débutant quelques mois après des crises récidivantes d'accès palustre à plasmodium falciparum chez un africain ; la forme histologique était une forme mésangioproliférative. Les valeurs complémentaires sont diminuées : CH_{50} égal à 48 U et 40 U à 6 mois d'intervalle, C_3 successivement à 92, 156 et 100 mg pour 100 ml sur une période d'observation d'un an. Le C_{1q} est à 73 pour 100 de la normale, le C_4 à 22 mg et le F_B à 19 mg pour 100 ml.

4 - GLOMERULONEPHRITE DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

Nous ne reviendrons pas sur la fréquence de l'atteinte rénale au cours des greffes infectieuses sur les valves cardiaques.

Nous rapellerons seulement que l'atteinte histologique :

. est le plus souvent une glomérulonéphrite segmentaire et focale associée à une infiltration interstitielle d'éléments libres sans doute témoin de la septicémie (70) ; parfois, il existe une prolifération diffuse endocapillaire qui peut être associée à un épaississement des parois glomérulaires ce qui réalise ainsi une glomérulonéphrite mésangioprolifération (123). Nous , rapporterons à la fin de ce chapitre. un de ces cas.

L'intervention du complément dans ces maladies qui ont toutes les raisons d'avoir des complexes anticorps-antigènes (streptococciques, staphylococciques) circulants est suggerée par les arguments habituels :

-l'examen en immunofluorescence révèle des dépôts de C3 sur les parois glomérulaires et dans le mésangium quand il y a atteinte rénale. Ainsi le dépôt de C3 dans une série d'endocardites subaigues (70) est trouvé 7fois sur 8 le long de la membrane basale.

Sur ces 8 cas les dépôts de C3 sont souvent isolés (4 fois) et abondants alors que les dépôts d'immunoglobulines sont modérés.

-Dans le sérum,les taux complémentaires ont été peu étudiés. Les taux de CH 50 et de C3 sont diminués fréquemment (3 fois sur 5 dans une statistique) et le restent environ trois semaines après le début clinique de la maladie (110). Ils peuvent alors se corriger ou persister comme c'était le cas pour notre malade. Les autres composants complémentaires ne sont pas souvent dosés à notre connaissance. Notre observation personnelle mettait en évidence un abaissement majeur du C1q et du C4 alors que la voie alterne était peu affectée(123):

OBSERVATION D...

Il s'agit d'un homme de 34 ans qui est hospitalisé le 27 juillet 1973 pour bilan d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie. On ne retient dans ses antécédents qu'une crise de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 17 ans traitée un mois par la prednisone et apparemment non compliquée d'atteinte rénale ou cardiaque. A l'âge de 26 ans est découverte une hypertension artérielle à 180/100 mm de mercure qui est négligée.

En février 1973, le sujet présente un panaris de la pulpe de l'annulaire de la main droite qui guérit en un mois et des lombalgies gauches. A ce moment on découvre, en plus de l'HTA, une protéinurie avec oedèmes des membres inférieurs. Il existe une fièvre avoisinante 38° qui persiste 15 jours. La biologie montre en outre une insuffisance rénale débutante.

Au moment de l'hospitalisation en juillet 1973, cet homme se plaint de dyspnée d'effort et d'asthénie. Les oedèmes des membres inférieurs sont très discrets. L'examen clinique est normal, il n'y a en particulier pas de souffle cardiaque. L'hypertension artérielle persiste à 190/100 mm ; le fond d'oeil est au stade III ; il existe une hypertrophie ventriculaire gauche électrique et radiologique. La protéinurie est mesurée à 2,5 g/24h, elle s'accompagne d'une hématurie microscopique. Il n'y a pas de syndrome néphrotique mais une hypergammaglobulinémie importante (35 % des protéines). Il existe une insuffisance rénale débutante : azotémie à 0,80 gr/l, créatininémie à 1,9 mg %, clearance de la créatinine endogène à 60 ml/mn. La température ne dépasse pas 37 ° 2 C.

La ponction biopsie rénale ramène un fragment de corticale contenant 22 glomérules. Ceux-ci sont le siège d'une prolifération endocapillaire intense. Leur floculus est parfois formé par des parois capillaires irrégulièrement hyalinisées et épaissies.

Ces parois bordent des lumières comblées ça et là par des thrombi fibrinoïdes ou par de nombreux polynucléaires neutrophiles. Certains de ces glomérules ont une prolifération hyaline marquée et présentant une ébauche de lobulation. Les tubes sont normaux. L'interstitium est parfois infiltré de polynucléaires neutrophiles.

Le CH 50 est à 0 %, le C3 à 41 mg %.

L'hypothèse d'un lupus érythémateux disséminé est éliminé en raison de l'absence constante d'anticorps antinucléaires et de cellules LE et le diagnostic de glomérulopathie mésangio-proliférative hypocomplémentaire est retenu. Toutefois, un souffle méso-systolique 2/6 est entendu pour la première fois au foyer mitral le jour de la sortie fin Août 1973. Il est donc décidé, en attendant, les résultats des dosages des autres fractions du complément de ne prescrire qu'un traitement associant aspirine-dipyridamole.

Un nouveau bilan est pratiqué en novembre 1973. Il existe une amélioration des fonctions rénales ... Cependant la protéinurie et l'hématurie persistent. En plus du souffle systolique est noté de façon très nette un souffle diastolique d'insuffisance aortique coté 2/6 avec une cardiomégalie et bruit de galop présystolique gauche. L'hypocomplémentémie persiste (Figure 5). La possibilité d'une endocardite lente est longuement discutée mais la courbe thermique restant normale et de multiples hémocultures étant négatives, on hésite à retenir ce diagnostic et l'on décide de traiter ce sujet comme s'il était atteint d'une glomérulopathie mésangio-proliférative primitive par une association prednisolone (2 mg/kg/jour) - Chlorambucil (0,2 mg/Kg/jour), en postulant que dans l'hypothèse fragile d'une endocardite évolutive un tel traitement devrait rapidement entraîner l'apparition de signes généraux. La recherche de cryoglobulines est négative. Le CH 50 est toujours effondré, de même que le C3 et le C4.

Cette thérapeutique va améliorer les taux des différents composants complémentaires qui remontent de façon parallèle au CH 50... alors que le facteur B reste subnormal. L'état général est bon, il n'existe en particulier aucune poussée fébrile, ni

aucune modification de l'auscultation cardiaque. Cependant le patient quitte le service contre avis médical en décembre en prenant son traitement de façon désordonnée, pour revenir une première fois en janvier 1974 ; il existe alors des oedèmes des membres inférieurs et un léger fébricule. L'état cardiovasculaire est inchangé ; l'hypothèse d'une endocardite infectieuse est alors retenue et un traitement antibiotique doit être entrepris, quand Monsieur D... quitte le Service une nouvelle fois, et il ne répondra pas aux multiples convocations qui lui sont faites.

Il reviendra dans un état dramatique le 20 septembre 1974 en insuffisance cardiaque terminale avec une cardiomégalie énorme Les fonctions rénales sont stables. Il décède brutalement le lendemain de l'hospitalisation.

La vérification anatomique confirme l'existence de remaniements valvulaires cardiaques témoins d'une endocardite bactérienne au niveau aortique et tricuspidien. Leur culture montre la présence de staphylocoques Chapman + coagulase +.

En Conclusion : Endocardite bactérienne lente à hémocultures négatives associée à une glomérulopathie lobulaire hypocomplémentaire. Les taux très bas de C1q, C4 et C3 sont en faveur d'une maladie des complexes immuns circulants avec activation intense de la voie classique. Cette endocardite est responsable de l'insuffisance cardiaque majeure ayant entraîné le décès.

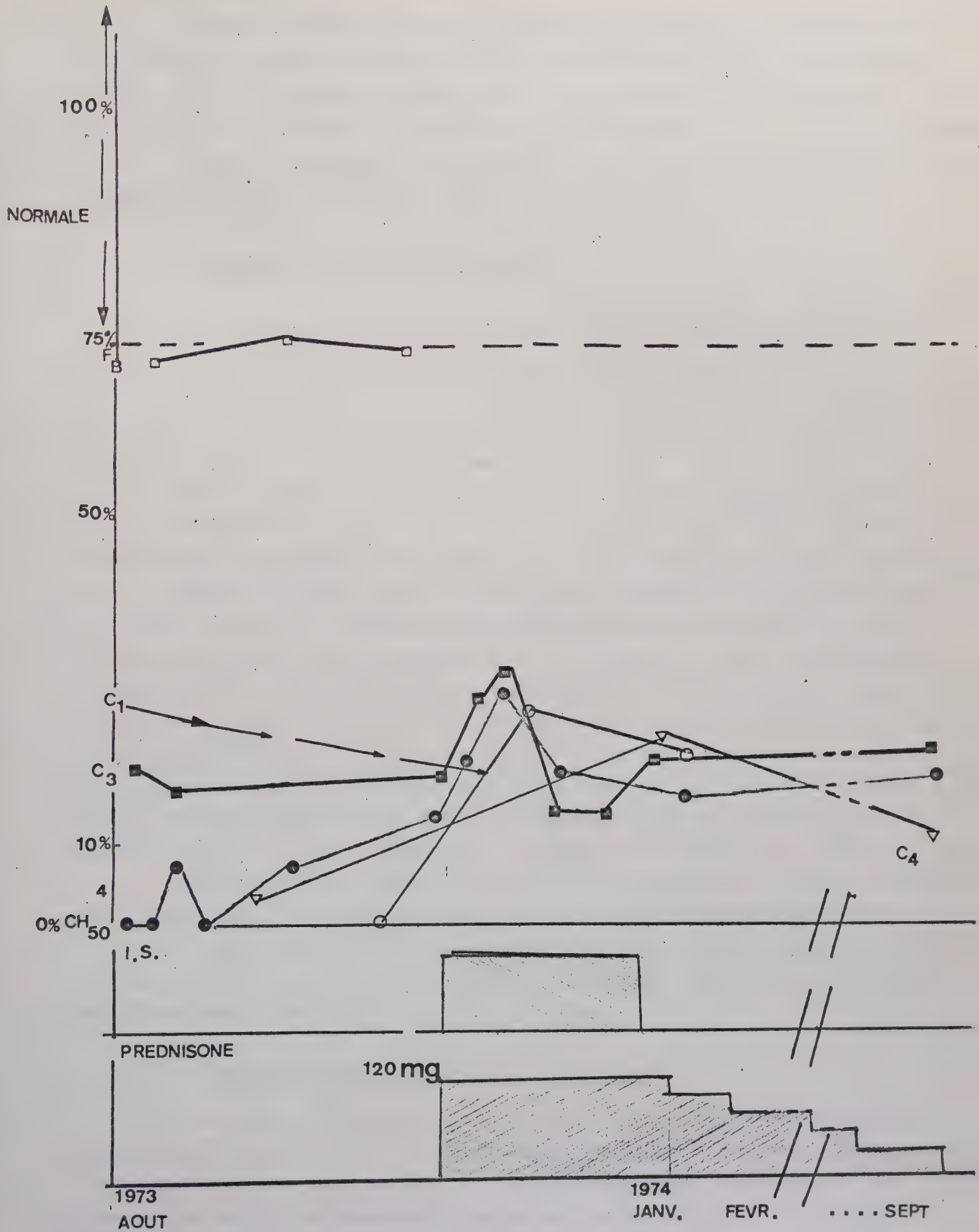

100%
NORMALE
75%
F
B
50%
C1
C3
10%
4
0% CH 50
C4
I.S.
PREDNISONE
120 mg
1973
AOUT
1974
JANV.
FEVR.
. . . . SEPT

Figure 5

5 - Dans les BACTERIEMIES A STAPHYLOCOCCUS ALBUS survenant chez les enfants porteurs de shunts atrioventriculaires pour hydrocéphalie, l'existence d'une glomérulonéphrite proliférative est fréquente. L'immunofluorescence découvre des dépôts d'immunoglobulines et de complément

Elle s'accompagne d'une diminution sérique des premiers composants de la voie classique : C1, C4, C2, C3 (86).

6 - GLOMERULONEPHRITES VIRALES

. Les glomérulonéphrites aigues des virus ECHO rejoignent le tableau des atteintes post streptococciques habituelles.

. On a signalé aussi la possibilité d'une atteinte glomérulaire au cours de la dermatite herpétiforme où le complément interviendrait (découverte de C3 en immunofluorescence) (23)

. Dans l'hépatite virale on rencontre deux groupes de faits :

Au cours de cette affection on peut observer des atteintes glomérulaires révélées cliniquement par une protéinurie, plus rarement par un syndrôme néphrotique. L'histologie découvre des lésions glomérulaires minimes, des glomérulonéphrites extramembraneuses ou mésangioprolifératives. Plus récemment, il a été montré que l'hyperplasie mésangiale focale serait la plus fréquente (122). L'immunofluorescence découvre de l'IgG et du C3 dans les glomérules parfois associés à un antigène Australia. Les taux complémentaires sont en général normaux (124) comme dans une de nos observations personnelles qui se manifestait par un syndrôme néphrotique trois semaines après le début d'une hépatite à virus A : C3 : 170mg, C4 : 35mg, FB :21 mg, C1q :100 %.

D'autre part, dans les glomérulonéphrites chroniques apparemment primitives, la recherche systématique de l'antigène Australia a conduit à sa découverte plus fréquente dans le sérum de ces malades que dans une population témoin ; et surtout dans les formes mésangioprolifératives (69)

7 - NEPHROPATHIE DU PURPURA RHUMATOIDE

Dans les atteintes rénales du purpura rhumatoïde il existe des dépôts d'I gA, d'IgG, de C3 et de fibrinogène dans tous les glomérules même lorsque les lésions histologiques sont segmentaires et focales. Le siège est mésangial avec prédominance de C3 et de properdine ; et également endomembraneux où l'on trouve C3, C4, C1q et properdine.

Les valeurs sériques sont sans anomalie notable : on note en moyenne une légère augmentation du C3 (75). Dans 4 cas personnels le C3 a une valeur moyenne de 163 ± 31 mg pour 100 ml ; le C4 est normal.

Il est cependant des cas de déficits du complément associés au purpura rhumatoïde et à une glomérulopathie tels des déficits en C2 (94) ou en C1q (14).

8 - Dans les CRYOGLOBULINEMIES MIXTES constituées d'IgG et d'IgM il peut exister des atteintes rénales. Celles-ci sont à type de prolifération endocapillaire diffuse avec des dépôts endomembraneux d'immunoglobulines et de C3. Les taux de C3 et C4 sont souvent abaissés dans le sérum (86).

On a pu montrer qu'une cryoglobulinémie à IgG activait in vitro la voie classique : l'activité décelée étant identique à la C1 estérase (20).

Une observation personnelle de cryoglobulinémie associée à une glomérulopathie segmentaire et focale s'accompagne des chiffres complémentaires suivants avant tout traitement : CH 50 = 30 unités. Le C3 dosé à deux reprises est à 88 et 104 mg %, C4 à 25, C1q à 60 %, FB à 17 mg % ce qui suggère une activation exclusive par la voie classique.

9 - Dans le SYNDROME DE GOODPASTURE, affection rarement observée en Europe, il existe des dépôts linéaires d'immunoglobulines et de complément au niveau des membranes du floculus glomérulaire : C3 surtout moins souvent C4, C1q, C8,C9 jamais C3 PA (99). Cette affection est l'équivalent clinique de la glomérulonéphrite expérimentale due à des anticorps antimembrane basale glomérulaire.

10 - LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE. Il existe peu d'études. En immunofluorescence du C3 peut être observé dans les artérioles (8) ; plus récemment sur 50 cas de diabète de tous types, l'immunofluorescence n'a été positive que dans 46 % des cas montrant le plus souvent de l'IgM associé ou non avec de l'IgG et du C3, en aspect linéaire ou granuleux, et surtout dans les dépôts sous capsulaires. Le C3 peut être découvert isolément (121). Chez 10 diabétiques avec glomérulopathie le CH 50 était en moyenne de 64,6 ± 10, 3U, le C3 de 189, 1 ± 30,1mg%, le C4 de 43,8 ± 5,6 mg, le FB de 24 ± 3 mg et le C1q de 76 ± 6% (11).

11 - Ces mêmes dépôts de C_3 dans les artérioles se rencontrent aussi dans l'hypertension artérielle maligne.

12 - Des dépôts segmentaires de C_3 peuvent être observés dans des atteintes rénales congénitales : syndrôme d'Alport, hypoplasies rénales...Ces dépôts apparaissent non spécifiques.

13 - SYNDROME NEPHROTIQUE A LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES OU A HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE.

Ce syndrome néphrotique réalise le plus souvent le tableau clinique de l'ancienne "néphrose lipoïdique" de l'enfant. Dans sa forme histologique habituelle dite à glomérules optiquement normaux ou à lésions glomérulaires minimes ce syndrome est corticosensible ; s'il est ou devient corticoinduit ou corticorésistant la forme histologique évolue vers la hyalinose segmentaire et focale de mauvais pronostic fonctionnel.

. En immunofluorescence il n'y a le plus souvent pas de dépôts visibles ; parfois dans la hyalinose segmentaire et focale il y a fixation des sera anti Ig^M, anti IgG ou anti C_3.

. Dans le sérum, les valeurs de C_3 sont plutôt élevées sans doute du fait du poids moléculaire assez élevé de ce composant (75) et de l'élévation globale des bêta globulines. C_4 est normal. Les taux de C_{1q} sont abaissés dans 1/3 des cas (65) : l'explication en est la diminution des immunoglobulines G, puisque ces taux sont liés (79). Ainsi dans les déficits congénitaux en IgG, le C_{1q} est souvent diminué.

La participation complémentaire ne semble donc pas évidente dans ces affections.

Elle n'éclaire donc pas sur le mécanisme possible de la récidive de hyalinose segmentaire et focale après transplantation rénale (9).

Nos cas personnels retrouvent cette augmentation du CH 50 et du C_3 au cours de ces atteintes : Dans 18 cas, la valeur du C_3 est de 172,5 $\pm$ 25 mg/100ml.

14 - GLOMERULOPATHIE EXTRAMEMBRANEUSE

Cette atteinte histologique rénale peut être le fait d'une lésion glomérulaire apparemment primitive ou secondaire à nombre d'affections dont la thrombose des veines rénales, le lupus érythémateux disséminé, les parasitoses, les syndromes paranéoplasiques, etc... Une protéinurie importante avec ou sans syndrome néphrotique la caractérise.

Les dépôts extramembraneux histologiquesfixent intensément le sérum anti IgG. Ces dépôts d'immunoglobuline diminueraient ou disparaîtraient avec l'ancienneté de la maladie. Le sérum anti C_3 se fixe sur ces dépôts mais de manière moins intense que l'anti C_4 (7). Le C_{1q} est rencontré moins souvent (99)

Les valeurs sériques du système complémentaire sont normales ou légèrement élevéës (75). Dans une série de 10 cas personnels nous avons observé des valeurs moyennes de 55,6 $\pm$ 15 unités pour le CH 50 et de 162 $\pm$ 38 mg pour 100 ml pour le C_3.

15 - La MALADIE DE BERGER ou glomérulopathie à dépôts intercapillaires d'IgA et d'IgG n'est reconnaissable qu'avec l'immunofluorescence. Les lésions histologiques sont variables : glomérules optiquement normaux ou simple prolifération intercapillaire diffuse ou glomérulopathie segmentaire et focale. Les dépôts caractéristiques d'IgA et d'IgG s'accompagnent souvent de ceux de C_3 et de properdine (8).

Les taux sériques sont normaux ; nous avons retrouvé des valeurs normales de C_3 chez 7 patients atteints de cette affection.

16 - LES GLOMERULONEPHRITES EXTRACAPILLAIRES dites malignes peuvent se rattacher au groupe des glomérulonéphrites aigues puisque l'étiologie streptococcique est retrouvée dans près de 50 pour cent des cas et qu'une prolifération endocapillaire diffuse accompagne la prolifération extracapillaire. L'étiologie streptococcique n'est

pas la seule ; des septicémies, des bactériémies, des maladies de système peuvent être responsables du tableau clinique dramatique et souvent défavorable.

L'immunofluorescence découvre dans les quatre cinquièmes des cas des dépôts de C_3, d'IgG, plus rarement d'IgM.

Les taux sériques sont diminués dans plus de la moitié des cas (61, 103). Sur 3 patients récemment observés dans le Service, un présentait une hypocomplémentémie importante (CH 50 à 28 unités, C_3 = 80 mg/100 ml), les deux autres avaient des taux de CH 50, C_3 et C_4 normaux sur plusieurs dosages.

Les études isotopiques précisent la responsabilité de l'hypercatabolisme de C_3 dans la diminution du taux sérique de ce composant (2).

17 - Dans LES GLOMERULONEPHRITES PROLIFERATIVES SEGMENTAIRES ET FOCALES apparemment primitives, la découverte de C3 en immunofluorescence est inconstante, les taux sériques des fractions du complément et du CH 50 sont normaux. Il a été cependant signalé dans la littérature une observation avec diminution du C3 PA (73).

18 - LES GLOMERULONEPHRITES MESANGIOPROLIFERATIVES AVEC HYPOCOMPLEMENTEMIE D'ALLURE PRIMITIVE.

C'est en 1965 que les équipes de WEST à CINCINATTI (103) et de GOTOFF à BOSTON (37) travaillant séparément ont isolé un groupe de glomérulonéphrites chroniques avec baisse prolongée du C_3.

Ces glomérulopathies chroniques correspondant histologiquement à une variété particulière : les glomérulonéphrites connues sous le nom de membranoprolifératives, pariétoprolifératives ou mieux mésangioprolifératives. Elles touchent surtout l'enfant comme les autres glomérulonéphrites dont elles représentent 20 pour cent des cas environ (44). Elles ont un pronostic sévère puisque l'insuffisance rénale survient dans un délai de 5 à 15 ans chez l'enfant, de 3 à 7 ans chez l'adulte malgré la thérapeutique (10).

En microscopie optique, les lésions sont constituées par une hypertrophie du floculus, une prolifération des cellules mésangiales et un épaississement des parois des capillaires dû à la présence de dépôts sous membraneux (43, 44). L'augmentation du tissu mésangial au niveau des axes intercapillaires peut être très marquée, aboutissant à la formation de nodules centrolobulaires : la glomérulopathie est alors appelée lobulaire. L'épaississement des parois des capillaires glomérulaires est parfois dûe à la présence de dépôts denses plus ou moins diffus situés au sein même de la membranne basale ; de tels dépôts se retrouvent habituellement au niveau de la basale de la capsule de Bowman et de la plupart des vitrées tubulaires ; cette forme réalise la maladie des dépôts denses au sein des basales décrite par BERGER et GALLE en 1962 (6).

En microscopie électronique, ces glomérulopathies mésangioprolifératives se divisent en deux groupes définis par la situation des dépôts par rapport à la membrane basale glomérulaire. Dans un premier groupe les dépôts sont sous-membraneux ou sous-endothéliaux, situés sur le versant interne de la membrane basale entre

la lamina densa et les cellules endothéliales qu'ils repoussent. Dans un deuxième groupe, les dépôts irréguliers sont intramembraneux élargissant la lamina densa ; ils sont en outre répartis diffusémment dans tous les axes mésangiaux et de manière plus segmentaire sur le versant externe des capsules de Bowman et des vitrées des tubes contournés proximaux ; cette deuxième variété correspond à la maladie des dépôts denses au sein des membranes basales.

En immunofluorescence ces dépôts fixent les immunoglobulines et le complément d'une manière différente selon la forme anatomique.

Dans les glomérulopathies à dépôts sous endothéliaux on observe :

-soit des dépôts granuleux d'immunoglobulines (IgA, IgG, IgM) et de complément (fractions C_3, Properdine, plus rarement C_{1q}, C_4) et de fibrinogène (58) dessinant un floculus lobulé.

-soit des dépôts granuleux pariétaux et parfois mésangiaux de sérum anti C_3 mais pas d'autres composants du complément ni d'immunoglobulines (7).

La maladie des dépôts denses intramembraneux ne fixerait que le sérum anti C_3 sur des dépôts dispersés dans le mésangium, mais aussi sur les membranes basales des capillaires et des tubules. Cette fixation de C_3 paraît assez tardive dans l'histoire naturelle de la maladie (8).

Les dépôts de C_3 et de properdine visibles en immunofluorescence sont donc très fréquents, constants pour certains (37, 68, 106), inconstants pour d'autres (58) mais dépassant la proportion dans 80 pour cent des cas étudiés : la difficulté technique de cet examen explique peut-être les discordances entre ces différentes séries. Ces 2 composants sont retrouvés en tout cas plus fréquemment que les immunoglobulines. Parmi celles-ci l'IgG est rencontrée dans environ 60 pour cent des examens, l'IgM dans un pourcentage de cas voisin, l'IgA un peu moins souvent. Dans les biopsies sériées (69), il a même été signalé que des dépôts d'IgG pouvaient diminuer, voire disparaître en cours d'évolution. Quant

aux autres composants le C_{1q} est rencontré dans environ la moitié des cas (69, 43), le C_4 dans 30 à 50 pour cent des cas. Le C_3 PA est difficilement mis en évidence en immunofluorescence.

Les dépôts d'immunoglobulines et de complément ont en général la même répartition.

Les études des valeurs complémentaires sériques permettent de séparer artificiellement l'ensemble des glomérulonéphrites mésangioprolifératives en hypo et normo-complémentaires. Si l'on retient comme définition d'hypocomplémentémie les taux de CH 50 ou de C3 abaissés au début de l'affection, en sachant qu'ils peuvent se normaliser en cours d'évolution, les auteurs (10) reconnaissent un pourcentage de 70 pour 100 d'hypocomplémentémie. Sur 33 cas personnels, dont beaucoup n'ont pas été étudiés au début de la maladie, nous en retenons 12 d'hypocomplémentaires (36 %). Il existe alors des anomalies sériques assez caractéristiques. Les taux de CH 50 et de C_3 sont abaissés, alors que C_1 et C_4 sont la plupart du temps normaux (77). Ceci s'accorderait avec l'hypothèse d'une activation du C_3 par la voie alterne.

Les résultats des dosages des composants par différentes équipes sont rassemblés dans le tableau (V).

Les taux de C_3 et de CH 50 sont bien sûr toujours abaissés quand il s'agit d'une glomérulopathie hypocomplémentaire.

Le tableau indique une fréquence moyenne de 50 % d''abaissement du C_3 au cours des glomérulopathies mésangioprolifératives.

Les chiffres de 30 % de LAGRUE (58)et de notre série s'explique par le fait que ne sont retenus que les cas d'hypocomplémentémie persistante.

Pour les composants précoces de la voie classique, C_{1q} est trouvé abaissé à une fréquence de 0 à 28 pour cent. C_4 serait diminué dans 0 à 26 pour cent des cas avec une plus grande fréquence lorsque le C_3 est bas. Les valeurs de C_2 seraient voisines en moyenne (60) de celles de C_4. Les composants terminaux, plus difficiles à doser, sont diminués dans la moitié des cas. C_5 a été trouvé inférieur à la normale dans 5 cas sur 19 (77) ; C_6 et C_7 sont

TAUX DES COMPOSANTS SERIQUES DU COMPLEMENT DANS LES GLOMERULOPATHIES MESANGIOPROLIFERATIVES

C3

Auteurs	Nombre de cas étudié	C3 abaissé
CAMERON(1968)	50	34
OGG (1968)	26	16
LEWIS (1971)	7	7
LAGRUE (1973)	92	28
Série personnelle	35	12

C3 P A (Facteur B)

Auteurs	Nombre de cas étudié	C3 PA abaissé
HUNSICKER(1972)	21	7
o LAGRUE (1973)	10	9
PETERS (1974)	42	23
o FEARON (1974)	13	8
o série personnelle	4	2

C 1q

Auteurs	Nombre de cas étudié	C1q abaissé
LEWIS (1971)	12	0
LAMBERT(1974)	42	2
PETERS(1974)	43	13
Série personnelle	4	1

C4

Auteurs	Nombre de cas étudié	C4 abaissé
LEWIS (1971)	6	0
o LAGRUE(1973)	10	2
HABIB (1974)	40	6
PETERS(1974)	43	12
o série personnelle	6	3

* : Voir Texte

o : Les cas étudiés sont uniquement des hypocomplémentaires.

TABLEAU V

aussi diminués (105). Les éléments de la voie alterne montrent des anomalies parallèles à l'anomalie de C3. Ainsi le C3 PA ou Facteur B est bas dans plus de 30 % des cas de glomérulonéphrites mésangioprolifératives hypo ou normocomplémentaires et dans près de 90 % des hypocomplémentaires. La properdine est abaissée de façon fréquente quand le C3 est bas (67).

Il y a une corrélation significative entre les taux de C3, de C3 PA et de properdine sériques alors que cette corrélation n'existe pas dans les autres glomérulonéphrites (69).

Il existe donc des anomalies complémentaires fréquentes au cours de ces glomérulopathies suggérant une intervention de la voie alterne d'activation du complément. Comment et pourquoi une telle hypocomplémentémie peut-elle se produire ? :

MECANISMES DE L'HYPOCOMPLEMENTEMIE

Quatre mécanismes sont possibles pour expliquer la diminution du taux d'une protéine sérique : la fuite de celle-ci hors de l'organisme, son défaut de synthèse qu'il soit préexistant ou coexistant avec un état pathologique, enfin un excès de catabolisme peut être responsable.

A - La fuite urinaire

Au cours des glomérulopathies la complémenturie est possible (40,49) voire même constante lorsque la protéinurie est importante dépassant 2 grammes par 24 heures (37). Cependant, la fuite de C3 est minime de l'ordre de quelques milligrammes par 24 heures, elle est sans rapport avec la diminution du complément sérique. L'hypocomplémentémie précède parfois la protéinurie (75).

B) L'hypothèse d'un déficit complémentaire préexistant est essentiellement défendue par les chercheurs londoniens (77,78). Leurs arguments résident :

-dans le jeune âge d'une bonne partie des patients atteints de glomérulonéphrite mésangioproliférative, argument dont la valeur nous semble très discutable

- dans l'existence de cas familiaux de cette glomérulonéphrite avec hypocomplémentémie (115)

- et surtout dans l'association troublante entre atteinte mésangioproliférative glomérulaire et de lipodystrophie partielle de l'enfant (L D P). Cette dernière affection est caractérisée par la disparition du tissu adipeux sous cutané de la moitié supérieure du corps (L D P faciotronculaire) et par la conservation ou l'augmentation du pannicule en dessous de la ligne biiliaque. Cette affection, encore appelée maladie de BARRAQUER-SIMMONS se complique volontiers de néphropathie, une fois sur quatre environ (45). La lipodystrophie précède en général l'atteinte rénale clinique ou histologique de plusieurs mois à plusieurs années. Or ces enfants, qui font fréquemment des infections récidivantes ont très souvent une hypocomplémentémie qu'il y ait ou non néphropathie (77).

Nous avons eu nous-mêmes l'occasion d'observer un cas d'association entre L D P et glomérulopathie mésangioproliférative chez un garçon de 14 ans. Le taux de C_3 était à 7 mg/100 ml donc très effondré (40).

Chez de tels enfants affligés de lipodystrophie les études isotopiques objectivent une diminution de synthèse et un hypercatabolisme de C_3 qu'il y ait ou non néphropathie.

Cette théorie aurait le mérite d'expliquer les taux parfois abaissés de C_4 et de C_{1q} dans le sérum et leur présence en immunofluorescence au sein des glomérules par le biais des surinfections entraînant la formation d'immunô complexes circulants. Cependant cette perturbation des taux des composants de la voie classique est inconstante.

De plus, il existe de façon formelle un facteur sérique clivant le C_3 in vivo même dans les L D P sans néphropathie (77).

Et on explique mal le fait qu'un déficit préexistant en complément puisse se corriger sous corticothérapie comme cela est observé dans les glomérulopathies mésangioprolifératives hypocomplémentaires.

Les rares déficits primitifs en complément observés en pathologie humaine peuvent s'accompagner de glomérulonéphrites et notamment de glomérulonéphrite mésangioprolifératives. Il s'agit de déficits en C1q, C1r ou C1s (14, 94). Nous avons observé récemment un cas de déficit en C1q avec cette atteinte glomérulaire mésangioproliférative ; cependant, le déficit en C1q n'est pas pur puisqu'il s'accompagne d'une diminution des IgG.

C - Une diminution de synthèse des protéines complémentaires a été trouvée dans de nombreux cas surtout pour C3 (78). On a notamment montré que des cultures de tissu hépatique de sujets atteints de cette glomérulopathie avaient une synthèse de C3 ralentie (2, 18, 78) et encore plus en présence du sérum de malade (19). In vivo, les mesures sont pratiquées à l'aide de C3 purifié marqué à l'iode radio-actif injecté dans le compartiment vasculaire ; le calcul du taux de synthèse (27) se fait indirectement en supposant un état d'équilibre, à partir du taux de catabolisme, du volume plasmatique et du taux moyen de C3 sérique ; il n'est pas tenu compte de l'espace de diffusion du C3 d'où des critiques possibles.

A l'inverse, d'autres auteurs ont trouvé des taux de synthèse augmentés (50) ou normaux (27).

D - La dernière possibilité est l'accélération du catabolisme :

Les études radioactives à l'aide de C3 marqué avec de l'iode 131 (27,50) ont objectivé un taux de catabolisme fractionnel du C3 accentué, dépassant la limite normale supérieure qui est de 2,4 % du pool plasmatique par heure. Ceci est encore confirmé par la découverte dans le sérum de produits du catabolisme de C3 (Alpha 2 D globuline) in vivo chez ces patients (104). Parallèlement le catabolisme de C3 PA (18) est accéléré mais beaucoup moins intensément dans les cas avec hypocomplémentémie profonde.

Il existe donc probablement une accélération du catabolisme et une diminution de synthèse associés. Il est impossible à l'heure actuelle d'évaluer avec précision leur rôle respectif dans l'hypocomplémentémie ; d'autant que FEARON (27) a noté qu'il existait un hypercatabolisme de C3 même dans les glomérulopathies normocomplémentaires.

C'est en 1968 que l'on a découvert dans le sérum de malades atteints de glomérulopathies avec hypocomplémentémie un inactivateur du complément de cobaye (80). Cette "substance anticomplément" agirait probablement sur un ou plusieurs des six derniers composants du système complément. Mais c'est surtout en 1969, dans les sera de glomérulonéphrites mésangioprolifératives hypocomplémentaires que SPITZER, WEST et leurs collaborateurs (92) objectivent l'existence d'un facteur sérique clivant le C3 en au moins deux fragments ; ce facteur fut désigné sous le nom de facteur néphritique ou C3 Ne F (C3 Nephritic Factor).

Ce facteur est thermolabile et nécessite pour agir la présence de cofacteurs sériques. La connaissance du C3 Ne F a rapidement progressé au cours de ces cinq dernières années.

Nous envisagerons successivement les méthodes de dépistage du facteur néphritique et sa signification fonctionnelle.

a) Méthodes de dépistage

La première technique employée sur laquelle se basent toutes les autres est la recherche des produits de scission du C3 sous l'action du C3 Ne F (92). Ces produits sont représentés par la Beta 1 A ou $C3_c$ (Déterminant A) et l'Alpha 2 D ou C3d (déterminant D) globulines qui portent chacun un déterminant antigénique du C3 natif (celui-ci portant les déterminants A,D et B). La méthode idéale serait donc de mettre en présence du sérum "néphritique" avec du C3 natif et ensuite d'évaluer les déterminants A et D scindés ; cette réaction ne donne cependant aucun résultat car la

présence d'un cofacteur contenu dans la pseudoglobuline du sérum humain normal et d'ions Mg^{++} est nécessaire au déroulement de la réaction. D'après les travaux de SPITZER (92), cette réaction se produirait en deux temps :

- Premier temps : C_3 Ne F + cofacteur $\xrightarrow{Mg^{++}}$ C_3 LY Ne F, C_3 LY N_e F étant le facteur néphritique lytique.

- Le deuxième temps peut se représenter de la manière suivante : C_3 LY Ne F + C_3 (A, B, D) $\longrightarrow$ Beta 1 $\underset{(A)}{A}$ + Alpha 2 $\underset{(D)}{D}$, toujours en présence de Mg^{++}. En effet l' EDTA ou le fluorure de sodium ajouté à la réaction l'inhibe ; le Ca^{++} n'est pas nécessaire à la réaction. Le C_3 Ne F est thermolabile car détruit par le chauffage à 56°C pendant 30 à 60 minutes. Celui-ci persiste dans le sérum à température ambiante plusieurs jours et pendant plusieurs années à moins 20 °. En opposition le C_3 LY Ne F est très instable. Le pH favorable de cette réaction est compris entre 6 et 9.

Le cofacteur n'est pas encore parfaitement identifié ; en fait il y en aurait plusieurs dont le plus important est le facteur B ou C_3 PA (105) puisqu'un sérum déplété en C_3 PA par chauffage ou par un moyen immunologique (sérum anti C_3 PA) ne réagit pas avec le facteur néphritique. WILLIAMS (108) souligne la nécessité de la présence du $C_{3\,b}$. La properdine est aussi nécessaire comme en témoigne la modification de sa mobilité électrophorétique dans les séra de patients atteints de glomérulonéphrite mésangioproliférative (69). Un dernier cofacteur serait la C_3 PAse (FD).

En pratique, on peut utiliser la méthode immunoélectrophorétique des précipitines (104) pour mesurer soit la rapide disparition de l'antigène B de C_3, soit l'apparition des produits de scission (antigène A et surtout D), quand on met en contact un volume égal de sérum "néphritique" et de sérum humain normal. En 20 minutes 80 à 90 % de l'antigène B disparaissent en présence de facteur néphritique avec apparition parallèle de l'antigène D (98). La pré-

sence d'un facteur néphritique est démontrée par le taux important d'alpha 2 D. La réaction étant valable si les critères de thermolabilité et de magnésiodépendance sont respectés.

BERTHOUX (10) emploie une méthode de microimmunoélectrophorèse. PETERS (77) utilise l'immunoélectrophorèse bidimensionnelle pour objectiver cette scission de C3.

La méthode que nous appliquons personnellement dérive de celle de WEST (104) recherchant les produits de scission du C3 natif dans le sérum frais du patient.

b) Signification du C3 Ne F

Le C3 Ne F détecté dans les séra de patients hypocomplémentémiques peut se voir chez des malades sans glomérulonéphrites (77) et il n'est pas constamment retrouvé au cours des mésangioprolifératives hypocomplémentaires, puisque BERTHOUX (10) ne le trouve que 5 fois sur 8 cas étudiés et enfin qu'il n'y a pas de relation entre la gravité de l'affection et la présence de ce facteur.

Le C3 Ne F est surtout détecté au cours des premiers mois de l'affection. Son origine n'est pas rénale, puisque son activité n'est pas éliminée par la binéphrectomie chez les patients pris en hémodialyse (96) ; cette activité chute dès la transplantation sans parfois toujours disparaître. S'il y a récidive avec hypocomplémentémie au niveau du greffon rénal le C3 Ne F n'est pas toujours détecté peut-être en raison de la corticothérapie et des immunosuppresseurs institués chez de tels patients.

Quant à son identité on peut d'abord dire que l'inactivateur thermolabile du complément décrit par PICKERING (80) et le C3 Ne F sont voisins puisque présents chez les mêmes malades et impossibles à séparer par les méthodes biochimiques employées (10). On a pensé que le C3 Ne F était une immunoglobuline (10, 105) notamment une Ig G3 (95).

Des chercheurs ont cependant réussi à l'isoler récemment par des méthodes de chromatographie sur colonne TEAE cellulose, puis SEPHADEX (97,98). Il s'agirait d'une gammaglobuline, de constante de sédimentation 7 S, de P M 150 000. Son taux sérique a pu être déterminé : 55 à 95 microgrammes par litre environ.

Ce n'est pas une immunoglobuline puisque les antisera antiimmunoglobulines ne réagissent pas avec lui ;

-il est différent du CoVF par il ne forme pas de complexe avec C_3 PA ;

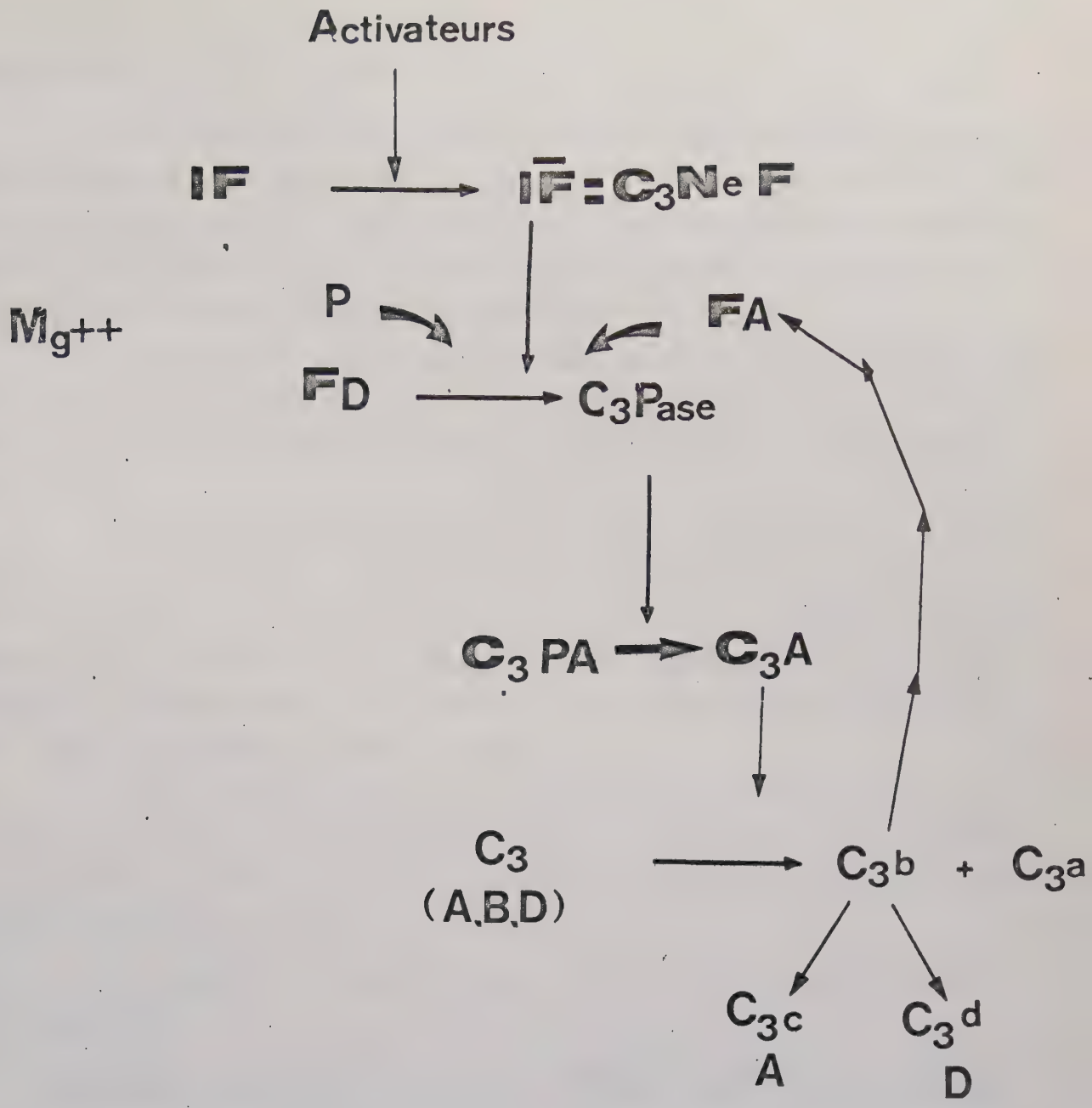
-il ne peut à lui seul produire la conversion du C_3 (activité de C_3 convertase) ; il y a nécessité de cofacteurs : Properdine, C_3 PA ou C_3 PAse, C_{3b} , qui se trouvent dans le sérum humain normal. En effet 6,4 microgrammes de C_3 Ne F incubé avec 100 microlitres de sérum normal font disparaître à 37° C et après 30 minutes, toute activité hémolytique de ce sérum (98).

-Le dernier fait le plus surprenant est la réaction de précipitation du C_3 Ne F obtenue entre ce facteur et un antisérum humain normal en Ouchterlony. De même la production d'anti-C_3 NeF humain a permis de constater la présence de ce facteur dans tous les sérums humains aussi bien normaux que pathologiques (98).

Dans l'état actuel de nos connaissances, on peut penser qu'il s'agirait d'un enzyme présent dans le sérum humain normal sous forme de proenzyme qui serait activé dans certaines circonstances. Le proenzyme aurait donc les mêmes déterminants antigéniques que l'enzyme. L'activation par la voie alterne pourrait donc se schématiser ainsi : Tableau VI.

Le facteur déclenchant l'activation ne serait plus ce facteur néphritique mais les activateurs habituels de la voie alterne dans cette forme de glomérulonéphrite chronique : immunoglobulines agrégées, endotoxines, polysaccharides des parois bactériennes etc... Les thérapeutiques appropriées de cette forme histologique dont donc celles qui agissent sur l'étiologie et celles qui diminuent l'activation complémentaire. La corticothérapie et les immunosuppresseurs agissent à ces deux niveaux ce qui explique la hausse des taux complémentaires avec ces traitements. Certains auteurs préconisent aussi l'héparine ou le polyester de pentosane (Hémoclar*) en raison de leur action anticomplémentaire (9).

Nous présentons un cas assez schématique de cette affection(page 77):



I F : Initiating Factor

Schéma actuel de la voie alterne (98)

TABLEAU VI

OBSERVATION - B.... Tahar

Cet homme de 31 ans sans antécédent pathologique notable est hospitalisé pour un syndrôme néphrotique le 24 septembre 1973. Celui-ci a débuté quatre mois auparavant par l'installation d'oedèmes des membres inférieurs. Il n'y a pas d'autres signes fonctionnels, pas d'infection des voies aériennes supérieures.

L'examen clinique note des oedèmes des membres inférieurs, une tension artérielle à 140/90 ; l'examen cardiovasculaire, la peau, les articulations et la gorge sont normaux. La température est de 37°C.

Les examens biologiques confirment le syndrome néphrotique : protéinurie à 4 gr par 24 heures, protides totaux à 43 grammes par litre ; hyper alpha 2 globulinémie à 16 %, gammaglobulines normales à l'électrophorèse. Celui-ci est impur car il existe une hématurie microscopique (110 000 G R par minute au compte d'Addis). Les fonctions rénales sont normales.

Numération formule et vitesse de sédimentation sont normales ainsi que les antistreptolysines O et les antistreptokinases. La recherche de cellules LE et d'anticorps antinucléaires est négative à plusieurs reprises.

La ponction biopsie rénale permet de faire les constatations suivantes :

-Microscopie optique : (Dr. E. JUSTRABO, Service d'Anatomie pathologique - Pr. MICHIELS)

Les 21 glomérules présents sont atteints au même degré ; ils sont cernés par une épaisse capsule sclérohyaline parfois feuilletée, délimitée intérieurement par des cellules épithéliales turgescentes. Le floculus de ces glomérules est le siège d'une hyalinose diffuse avec lobulation nette. Le centre de ces lobules est occupé par un matériel hyalin dense englobant d'assez nombreuses cellules endocapillaires. A la périphérie de ces lobules se remarquent quelques capillaires à la paroi très irrégulièrement épaissie, avec image en double contour de ces anses capillaires. L'interstitium est le

siège d'un infiltrat lymphohistiocytaire discret. Les artérioles sont normales. Il s'agit donc de lésions intenses de glomérulopathie lobulaire débutante.

-Etude en immunofluorescence :

Celle-ci met en évidence des dépôts granuleux d'IgG et d'IgM au niveau de quelques anses capillaires glomérulaires. Il n'a pas été vu de C3 du fait de difficultés techniques.

La biologie complémentaire témoigne d'une activation de la voie alterne : le CH 50 est à 32 unités, le C3 à 48 mg %, le C1q est à 90 %, le C4 à 20 mg % et le Facteur B à 9 mg % (Figure 6) tandis que les immunoglobulines sont normales exceptées les IgM augmentés.

Devant l'existence de cette glomérulopathie mésangioproliférative hypocomplémentaire, un traitement corticoïde et immunosuppresseur est instauré.

Le patient sera revu régulièrement en consultation ou lors de nouveaux séjours hospitaliers. L'état général restera bon, les oedèmes et la protéinurie dminueront, le syndrôme néphrotique régressera en quelques mois avec conjointement la remontée des différentes fractions du complément mais qui demeurent à un taux inférieur à la normale.

Les fonctions rénales sont stables mais persistent l'hématurie microscopique et une protéinurie voisine de 1 gr / 24 heures.

Une nouvelle biopsie pratiquée en juin 1974, c'est-à-dire 9 mois après la première, montre des lésions identiques.

Il s'agit donc d'une glomérulonéphrite lobulaire chronique hypocomplémentaire avec une activation vraisemblable par la voie alterne. Le traitement institué à amélioré les valeurs complémentaires ; en particulier on assiste à une élévation parallèle du Facteur B, du C3 et du CH 50 qui vont se normaliser en quelques mois puis rediminuer légèrement après un allègement de la thérapeutique.

Les altérations histologiques ne se sont pas modifiées.

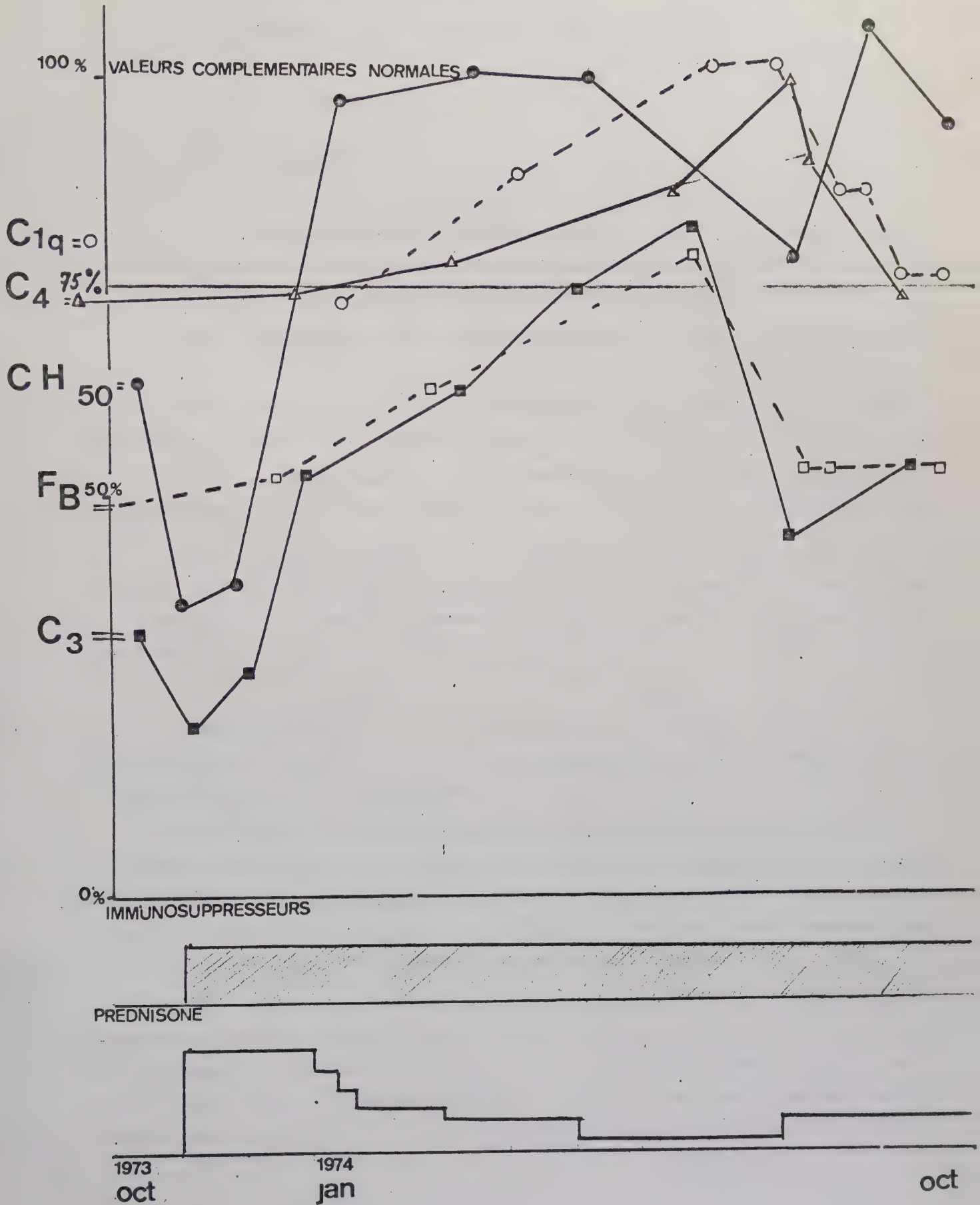

OBS. BEH.
100 %
VALEURS COMPLEMENTAIRES NORMALES
C1q =
C4 75% =
CH 50 =
FB 50%
C3
0%
IMMUNOSUPPRESSEURS
PREDNISONE
1973
oct
1974
jan
oct

Figure 6

CHAPITRE III

DISCUSSION ET INTERPRETATION

I - DISCUSSION

Les fractions du système complément se déposent donc dans les glomérules au cours de la plupart des néphropathies glomérulaires. Ces dépôts ont plusieurs caractéristiques (7,8, 62) :

-leur fréquence est voisine de celle du dépôt d'immunoglobulines ;

-ils sont situés dans le mésangium ou le long des membranes basales. On peut les rencontrer parfois au niveau artériolaire ;

-ils se superposent aux dépôts d'immunoglobulines suggérant l'existance de complexes immuns fixant, puis activant le complément ;

-mais il peut y avoir des dépôts isolés de complément. Si l'on pensait autrefois qu'il s'agissait de dépôts persistants de C après la disparition de ceux d'immunoglobulines il semble que ces dépôts puissent être primitifs (8), ce qui peut se concevoir par l'existence d'une activation possible de la voie alterne ;

-les études ont surtout porté sur la fraction "pivot" C_3, beaucoup moins sur C_{1q}, C_4, sur la properdine, encore moins sur les composants de la voie alterne.

-les dépôts de complément sont surtout importants dans le purpura rhumatoïde,, les glomérulopathies extramembraneuses, extracapillaires, les glomérulonéphrites mésangioprolifératives, les glomérulonéphrites aigues, les néphropathies lupiques, les endocardites infectieuses subaigues, les cryoglobulinémies....

Dans ces dernières affections existe très fréquemment une hypocomplémentémie marquée par une diminution du CH_{50} et du C_3 La diminution associée du C_{1q} et du C_4 se rencontrent surtout dans les L E D , les cryoglobulinémies, les endocardites, parfois dans les glomérulonéphrites aigues, rarement dans les atteintes mésan-

gioprolifératives ;dans ces deux dernières glomérulopathies le facteur B est souvent abaissé. Cette hypocomplémentémie n'est pas le fait du hasard puisqu'elle est retrouvée avec une grande fréquence dans certaines catégories de néphropathies alors qu'elle ne l'est jamais dans d'autres catégories. D'autre part, cette association entre affection rénale et hypocomplémentémie a été prouvée par les travaux de WEST (103) ; cet auteur a étudié 6000 immunoélectrophorèses sanguines : les cas de diminution de la Beta 1 C,/Beta 1 A globuline sur le tracé s'accompagnaient toujours d'une atteinte rénale ou d'une atteinte hépatique. Plaident aussi en faveur de l'intervention du système le fait que l'hypocomplémentémie régresse avec la guérison clinique de la glomérulonéphrite et le fait que le traitement spécifique de la néphropathie augmente souvent les taux sanguins des composants, notamment dans le lupus.

La relation entre hypocomplémentémie et certaines affections glomérulaires est donc bien établie. Elle peut être sous la dépendance de plusieurs facteurs:

Nous avons vu que l'hypothèse d'une fuite urinaire de complément est insuffisante pour expliquer l'hypocomplémentémie (37, 40, 49) ; il reste donc la possibilité d'un hypercatabolisme ou d'une hyposynthèse. Les difficultés d'interprétation rencontrées in vivo avec les molécules complémentaires marquées à l'iode radioactif (2, 18, 19, 27, 50, 78) n'ont pas permis de trancher entre ces deux dernières théories. Dans toutes les catégories de néphropathies hypocomplémentaires l'association entre augmentation du catabolisme et diminution de synthèse est d'ailleurs la plus fréquente. L'activation complémentaire se ferait à l'intérieur du compartiment sanguin et aussi à l'intérieur du glomérule en particulier le long de la membrane basale expliquant les dépôts d'immunoglobulines et de complément.

Les "profils" complémentaires sériques sont différents selon les affections mais ils doivent être interprêtés avec prudence. Cependant le profil parfois stéréotypé autorise quelques interprétations. Le lupus érythémateux disséminé active sûrement par la voie classique comme en témoigne la diminution des composants de cette

voie, les complexes DNA-anti DNA circulants fixent puis activent le complément avec possibilité de formation de cryoglobulinémies. Ces mêmes cryoglobulinémies (mixtes ou non) activent le complément in vitro (20). Il en serait de même dans le syndrôme de Goodpasture, Les glomérulonéphrites aigues, les atteintes rénales de l'endocardite lente ou du shunt atrioventriculaire ont un "profil" tantôt d'activation classique, tantôt d'activation mixte. Des complexes anticorps-antigènes circulants (streptococciques, staphylococciques...) activeraient le complément par voie classique, celle-ci à son tour déclencherait la voie alterne par la boucle d'amplification de C_{3b}. L'autre explication de la participation de la voie alterne est l'activation possible par les endotoxines bactériennes, les lipopolysaccharides de la paroi bactérienne.

Quant aux glomérulonéphrites mésangioprolifératives, l'hypothèse d'une activation isoléé de la voie alterne est insuffisante, la présence du C_3 Ne F étant inconstante et le profil complémentaire variable ; on pourrait subdiviser ces atteintes selon les taux de C_4 et cela permettrait de rejoindre la séparation histologique en dépôts sous membraneux à taux de C_3 et C_4 variables et en dépôts denses intramembraneux où le C_3 est toujours bas et le C_4 normal (43). Il y aurait donc une activation mixte pour la première catégorie et uniquement alterne pour la seconde... Il est vrai que le C_3 Ne F est plus souvent rencontré au cours des maladies des dépôts denses et que l'hypocomplémentémie y est quasi constante (9).

Reste aussi le problème d'une diminution préalable d'un ou de plusieurs composants du système complément, rejoignant ainsi la catégorie des déficits immunitaires où l'on connaît la fréquence des manifestations pathologiques dont des néphropathies glomérulaires. Si certaines glomérulonéphrites sont associées à une diminution transitoire des taux complémentaires, d'autres le sont de manière permanente soit par activation constante, soit du fait d'un déficit préexistant. Les exemples de tels déficits encore exceptionnels se multiplient : ce pourrait être le cas de la LDP associée à une forme mésangioproliférative ; de certains déficits complets en C1, C2, C4 avec néphropathie et parfois véritable maladie lupique. Le déficit total en une de ces protéines perturberait

peut-être le mécanisme régulateur d'ensemble avec activation exagérée des autres composants soit de la même voie, soit de l'autre voie ? Nous n'en sommes qu'aux hypothèses.

Il reste donc un long chemin à parcourir avant de comprendre parfaitement ces modifications sériques. Néanmoins nous nous permettrons d'esquisser dès maintenant le rôle physiopathologique de l'activation complémentaire au niveau glomérulaire.

2 - ROLE PHYSIOPATHOLOGIQUE DU SYSTEME COMPLEMENT DANS LES GLOMERULONEPHRITES.

Si le système complément est impliqué dans les néphropathies glomérulaires, son rôle pathogène exact comporte encore de nombreuses inconnues :

A - On peut bien sûr envisager un rôle lytique direct des 9 composants de la voie classique agissant sur la membrane basale glomérulaire comme sur la membrane érythrocytaire. La voie alterne pourrait intervenir de la même façon. L'attaque de la membrane serait encore favorisée par l'action des anaphylatoxines C3 a et C5a augmentant la perméabilité pariétale. Ce rôle n'a jamais été prouvé directement (21).

B - Plus étudiées ont été les interactions du système complé- avec le système des kinines et de la coagulation (5,47). En effet, dans de nombreuses glomérulonéphrites existent des stigmates de coagulation intravasculaire localisée dans les vaisseaux du floculus comme en témoignent les dépôts de fibrinogène détectés en marquant isotopiquement cet élément ; de plus l'excrétion urinaire de C3 et des produits de la dégradation de la fibrine sont parallèles (49). Chez le lapin les complexes antigènes-anticorps-complément conduisent à la libération (release) par les plaquettes de leurs constituants : enzymes, aminés vasoactives, facteur III plaquettaire (21) ; ces derniers constituants déclenchent une coagulation intravasculaire localisée avec dépôts de fibrine et lésions glomérulaires par prolifération de polynucléaires ou contact de la fibrine.

C - L'action du complément sur les polynucléaires semble jouer le rôle essentiel (21, 47) : l'activation complémentaire induit un chimiotactisme ; les polynucléaires attirés traversent facilement la barrière endothéliale glomérulaire procurant un accès aux anticorps et au complément sur la membrane basale elle-même ; il se produit alors un "release" du contenu lysosomial des polynucléaires, release d'enzymes protéolytiques qui dégradent la membrane basale et provoquent la protéinurie. Les facteurs du complément responsable de cette accumulation de polynucléaires sont le C3 lié au complexe immun qui a de fortes propriétés d'immunoadhérence, les anaphylatoxines C3 a et C5 a, et C $\overline{567}$.

Les 3 effets : accumulation intraglomérulaire depolynucléaires, interactions avec la coagulation, action lytique directe, sont possibles dans toutes les formes de glomérulonéphrites. La décomplémentation préalable à l'injection d'un antigène susceptible d'entraîner une glomérulonéphrite expérimentale empêche celle-ci de se produire dans la plupart des cas (87). Cependant dans certains exemples d'atteinte aigue expérimentale, la déplétion préalable en complément par le Co VF ne peut parfois empêcher la production des lésions (par exemple par des anticorps de mouton anti G B M chez le lapin ou par des immuns complexes). On ne retrouve pas alors de C_3 en immunofluorescence dans les lésions. Ici il n'y a pas non plus d'intervention des polynucléaires (21).

En utilisant des immunoglobulines anti-rein de certaines espèces ne fixant pas le complément (par exemple : gamma 1 de cobaye) on observe néanmoins des lésions glomérulaires typiques. Cela n'exclut pas l'intervention possible du système properdine de la voie alterne.

***

En somme le rôle expérimental le plus important du complément semble être le chimiotactisme ; il reste à démontrer une action directe des différents composants sur le glomérule.

TROISIEME PARTIE

ETUDE DU SYSTEME COMPLEMENT DANS LES REJETS AIGUS D'ALLOGREFFE RENALE

Les rejets de greffe d'organes sont principalement sous la dépendance de l'immunité cellulaire. Cependant des faits indiscutables prouvent l'intervention du système complémentaire au cours des crises de rejet.

*
* *

CHAPTTRE I

ARGUMENTS EXPERIMENTAUX

1 - Durant le rejet actif d'allogreffes chez l'animal les valeurs du complément sérique sont modifiées : souvent élevées chez le rat, le chien et le poulet ; mais diminuées chez le cobaye (21).

LINDQUIST (111) a réalisé des transplantations rénales chez des rats LEWIS à partir d'hybrides de première génération F1 (LEWIS X BN) ce qui représente des différences de 14 à 16 loci d'histocompatibilité. Par des études sériées, il montre que le premier signe du rejet aigu est la présence de cellules mononuclées à l'intérieur des capillaires péritubulaires rénaux au deuxième jour de la greffe ; certaines de ces cellules sont adhérentes à l'endothélium vasculaire ; l'immunofluorescence détecté à ce moment de l'IgG et du C3 sur les parois vasculaires ou à l'intérieur de ces cellules. Plus tard au cinquième jour IgG et C3 apparaissent dans les capillaires glomérulaires et dans le mésangium avec du fibrinogène. On voit que ni l'IgG, ni le C3 ne se déposent au site majeur du rejet qui est la paroi des artérioles. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus chez l'homme.

D'autres études chez l'animal en allogreffe ne mettent pas en évidence le rôle du complément. Ainsi le degré d'infiltration en cellules mononuclées du tissu interstitiel rénal chez le chien n'est pas influencé par la décomplémentation préalable par le Co VF ; ces résultats sont retrouvés avec les greffes de peau. D'autre part les souris déficitaires en C5 et les lapins déficitaires en C6 rejettent les greffes de peau dans un délai normal (21).

2 - Contrairement aux allogreffes, les rôle du complément est bien établi dans les xénogreffes.

En effet en cas de transplantation entre espèces animales différentes, il se produit très rapidement une dépression aigue en C1, C4, C2, C3. La décomplémentation préalable par le CoVF atténue la réaction artériolaire vasoconstrictrice constatée lors des xénogreffes aboutissant avec l'aide des facteurs de coagulation et des

polynucléaires à la perte définitive du greffon rénal . Cette réponse vasoconstrictrice serait due surtout aux anaphylatoxines C3a et C5a libérées lors de l'activation complémentaire ; les systèmes de coagulation n'interviendraient que secondairement. En effet chez l'animal la décomplémentation préalable retarde la perte de la xénogreffe, alors que l'héparinisation préventive est sans effet (17, 66).

CHAPITRE II

INTERVENTION DU COMPLEMENT EN TRANSPLANTATION HUMAINE

1 - Quelque soient les opinions variées au sujet du déterminisme du rejet, il n'en demeure pas moins que nombre de rejets sont dus à une réaction immunitaire de l'hôte contre les antigènes d'histocompatibilité du greffon ; ces antigènes ne sont sûrement pas les seuls en cause. La méthode habituelle de détection de ces antigènes (microlymphocytoxicité) requiert l'utilisation d'anticorps activant le complément pour être cytotoxiques soit par voie classique, soit par voie alterne (29).

2 - L'étude en immunofluorescence des lésions rénales au cours du rejet apporte des arguments en faveur de l'intervention complémentaire :

-Il existe des rejets suraigus par anticorps préformés circulants qui déclenchent une vasculite intense en quelques minutes ou en quelques heures. Ces rejets suraigus conduisant le plus souvent à la perte du greffon rénal, sont dus à des lésions de coagulation intravasculaire et de nécrose fibrinoïde qui s'accompagnent de dépôts d'IgG, d'IgM et de C3 le long des parois vasculaires et glomérulaires, avec de nombreux polynucléaires (17).

-Les "crises aigues du transplant" ou"rejection episodes" des auteurs anglo-saxons survenant dans les premières semaines ou les premiers mois après transplantation sont les plus fréquents. Les lésions histologiques sont caractérisées essentiellement par un oedème interstitiel et par une infiltration de cellules mononuclées importante dans l'interstitium, regressant le plus souvent avec l'augmentation de la corticothérapie. L'immunofluorescence détecte des dépôts de fibrinogène, de C3 et d'IgG moins fréquemment (une fois sur deux)et d'IgM ; ces dépôts sont situés à la surface endothéliale des parois vasculaires qu'ils s'agissent de capillaires péritubulaires, de veinules, d'artérioles. Les dépôts sont d'autant plus importants que le rejet est plus sévère. Dans les glomérules c'est l'IgM qui est la plus fréquemment rencontrée, du C3 est présent une fois sur cinq en dépôts linéaires ou granulaires (66).

-Les "rejets chroniques"ne font pas partie de notre étude.

3-Les variations sériques ont été étudiés depuis une dizaine d'années par les au teurs américains(15,17,102,119)dans les crises aigues;GUINEY le premier décrivit la diminution de C2 après le début du rejet (119).Les modifications complémentaires furent confirmées par les travaux de CARPENTER constatant une élévation du C3 de 58±18% au moment du rejet,suivie d'une dépression dès la semaine suivante et maximale à la troisième semaine atteignant alors -41±16%(15).CES chiffrs sont sans rapport avec l'acte chirurgical,le taux de protidémie,l'immunosuppression ou une infection.Une nouvelle série du même auteur portant sur 18 épisodes de rejet retrouve ces mêmes variations mais moins prononçées et avec une dépression maxima lors de la première semaine(17).

D'autres auteurs (114)ne constatent pas l'augmentation mais seulement la diminution des composants complémentaires à la première semaine portant sur C1,C4,C2,C3.La normalisation sefait rapidement si l'évolution de la crise est favorable;au contraire les taux sont instables si l'évolution est défavorable ou si s'installe un rejet chronique(114).Cette diminution de C3 est retrouvée par WEEKE(102) dans dix rejets: elle est de 23% du taux initial,s'accompagne d'abaissement des IgG et desIgA; mais toutes ces diminutions ne sont pas statistiquement significatives par rapport aux témoins transplantés.Seuls l'abaissement de l'albumine et des Gc("Group component")protéines sont significatives mais cette variation se retrouve dans les autres complications de la transplantation :complications urologiques,infections sévères...Dans notre série personnelle portant sur six épisodes de rejet nous retrouvons l'élévation précoce des taux complémentaires suivis d'une diminution dès la fin des dix premiers jours.

On a aussi signalé l'existence d'un pouvoir anticomplémentaire chez les transplantés,mais celui-ci n'a pas de rapport avec le rejet ou la diminution du complément sérique ;il serait en relation avec la présence de l'antigène Australia dans le sérum(113).

D'autres auteurs (117) trouvent un taux élevé d'immunoconglutinine, autoanticorps dirigé contre des déterminants cachés de C3 et C4, trois fois sur quatre rejets. SPITZER (118) objective dans le sérum de 10 enfants transplantés l'apparition d'un inhibiteur de la conversion de C3, inhibiteur distinct de C3 b INA, dont le rôle au cours du rejet est inconnu.

En somme, la variation quantitative la plus habituelle en cas de crise aigue précoce est la diminution du C3 dès la première semaine après le début ; cette variation n'est pas absolument constante, elle peut être plus tardive et elle peut s'accompagner d'une augmentation les premiers jours du rejet.

L'intérêt de notre étude a été de retrouver ces différentes variations de la voie classique d'activation complémentaire et d'explorer la voie alterne par le dosage du facteur B. Les taux de ce dernier facteur sont d'ailleurs très variables selon les observations souvent avec un sens de variation opposé à celui des autres facteurs.

En cas de rejet chronique, nous n'avons pas retrouvé d'anomalies notables.

Les études isotopiques pratiquées en période de rejet aigu indiquent un hypercatabolisme léger de C3 (2,1 à 2,5 pour cent du pool plasmatique par heure) et de C4 (1,7 à 3,7 pour cent), en même temps qu'une hypersynthèse de C3 (16).

L'interprétation de ces modifications complémentaires sériques, quand elles existent, est assez difficile ; la diminution du C3 après xénogreffe ou lorsqu'il s'agit d'un rejet suraigu avec présence d'anticorps circulants préformés a une explication aisée par le conflit antigène-anticorps circulants. En cas de rejet aigu nous en sommes réduits aux hypothèses : la stimulation des lymphocytes T très active au moment du rejet aboutirait par le biais de la coopération immunitaire avec les lymphocytes B à la production d'immunoglobulines dirigées contre les déterminants antigéniques du greffon avec ensuite fixation et activation du complément ; cette première

hypothèse cadre bien avec la présence d'immunoglobulines au niveau rénal et avec la dépression de la voie classique. D'autre part des infections peuvent déclencher une crise aigue du transplant : deux de nos cas de rejets sont consécutifs à des infections, une bactériémie à staphylocoques et une infection grippale ; une similitude antigénique entre certains constituants des bactéries et de greffon serait responsable de ce phénomène mais il y a aussi possibilité d'activation primitive de la voie alterne par les endotoxines (cas personnel numéro 1 où le facteur B était diminué). La troisième hypothèse réside en la possibilité pour les enzymes de la coagulation activés au cours du rejet de déclencher la séquence complémentaire. (125,126).

D'autres études sont nécessaires pour établir clairement la relation entre hypcomplémentémie et rejet aigu et s'il y a une relation quel est le rôle exact de l'activation complémentaire. L'étude des différentes fractions du complément est néanmoins un excellent moyen biologique de surveillance du greffon.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION 1

Brigitte T... 14 ans est hémodialysée depuis décembre 1973 en raison d'une insuffisance rénale secondaire à une glomérulopathie extracapillaire survenue au cours d'un purpura rhumatoïde. Les épurations extrarénales sont très mal supportées au point de vue psychique avec apparition d'une anorexie rebelle à toute thérapeutique responsable d'un état cachectique.

Une transplantation rénale est effectuée le 6 avril 1974 avec un rein de coma dépassé ne présentant qu'une identité HL-A. Le temps d'ischémie froide est de 12 heures. La diurèse reprend instantanément dès le déclampage artériel et les fonctions rénales sont normales dès le troisième jour. Néanmoins, l'évolution est émaillée de plusieurs complications:

· Tout d'abord, une hypercalcémie aigue à 152 mg/l découverte à la quarante huitième heure nécessite l'administration de furosémide et de sels de phosphore.

· Au cinquième jour se développe une bactériémie à staphylocoque pathogène à point de départ urinaire. Un traitement antibiotique est institué qui va stériliser ce foyer en quelques jours.

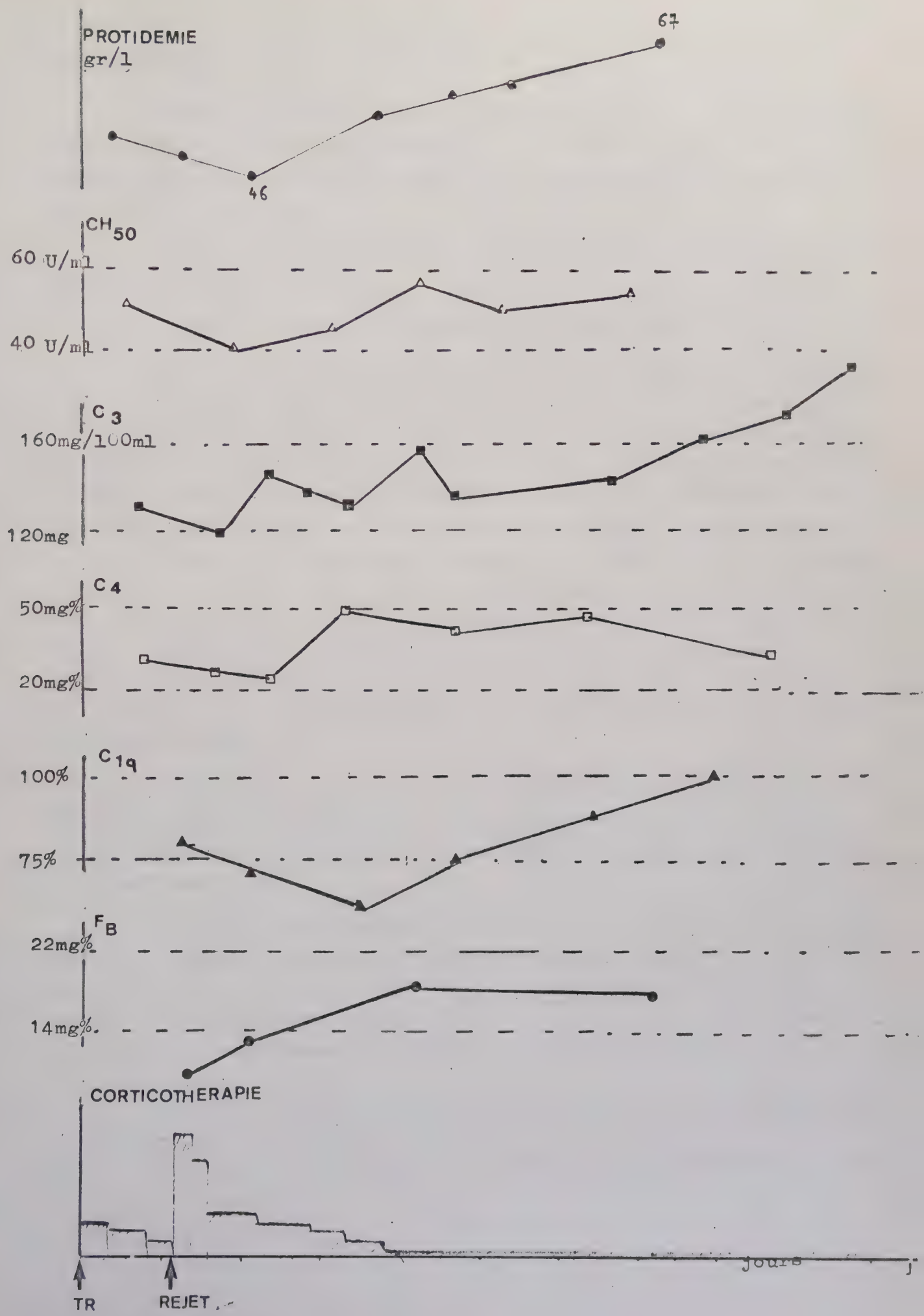
· Mais au huitième jour survient une crise aigue du transplant caractérisée par une montée de l'azotémie de 0,40 gr/l à 1,04 g/l, de la créatininémie de 9 à 17 mg/l avec chute de la clearance de la créatinine endogène, oligurie avec protéinurie importante. Les doses de corticoïdes sont alors augmentées : 4 mg/kg/jour de prednisone durant deux jours, 3 mg/kg/jour pendant un jour, 2 mg/kg pendant deux jours, puis doses progressivement décroissantes.

L'azathioprine est maintenu aux mêmes doses (50 mg/j). Les fonctions rénales se normalisent en trois jours.

L'évolution sera ensuite très favorable malgré un problème d'infection urinaire récidivante. Les courbes d'évolution des diffé-

rentes fractions de complément au cours de la crise aigue sont données dans la figure 7. La crise aigue du transplant est suivie d'une diminution des différentes fractions dont le maximum se situe 8 jours après cet épisode. Il est à noter que le facteur B a été le premier à s'abaisser. Y a-t-il eu participation précoce de la voie alterne par le biais de l'infection staphylococcique? Il s'ensuit une normalisation puis une augmentation du taux des différents composants.

OBS. THO. (Figure 7)



OBSERVATION 2

Madame T... Marianne, 42 ans, est atteinte d'une insuffisance rénale chronique secondaire à une néphrite interstitielle par reflux vésico-urétéral-bilatéral. Elle est hémodialysée depuis novembre 1973.

Elle reçoit le 24 avril 1974 le rein de sa soeur semi-identique dans le système HL-A.

L'évolution va être extrêmement compliquée:

En effet, après un "rein de choc" post-opératoire immédiat, une fistule urinaire se produit au niveau du bassinet transplanté. Cette fistule va obliger à deux réinterventions chirurgicales successives : la première effectuée le 4/5/74 n'empêche pas la récidive de la fuite urinaire à l'ablation de la sonde urétérale ; la deuxième réintervention est effectuée le 25/5/74 : elle montre, en plus de la plaie du bassinet, un énorme rein témoin d'un rejet aigu interstitiel. Compte tenu de l'importance du rejet et de la récidive de la fistule urinaire on hésite beaucoup à laisser le greffon en place ; en définitive, en l'absence d'infection du site de transplantation, on décide d'essayer de traiter ce rejet sous réserve de pratiquer une transplantectomie sila moindre complication locale ou générale survient.

L'augmentation de la corticothérapie par 3 doses "flash" de prednisone à 15 mg/kg/jour, sans modification se la posologie d'azathioprine, va entraîner une reprise de diurèse... qui ne durera que quelques jours.

En effet, une oligurie survient de nouveau le 3/6/74 obligeant à l'administration de 3 nouvelles doses "flash" (15 mg/kg/j) de corticoïdes et à une radiothérapie locale (4 fois 150 r sur le greffon). Une nouvelle reprise de diurèse se produit, qui sera définitive avec amélioration rapide des fonctions rénales.

Après une longue convalescence perturbée par des accidents infectieux urinaires et par un abcès de la fesse gauche, la fonction rénale est presque normale six mois après la transplantation (clea-

arance de la créatinine endogène 70 ml/mn).

Les valeurs complémentaires sériques données dans la figure 8 sont constituées d'une dépression de tous les composants au cours de l'anurie 4 jours après la greffe alors que l'on a aucune preuve du rejet, suivie d'une normalisation rapide des valeurs.

On ne peut interpréter ces résultats en raison de la date imprécise du début du rejet.

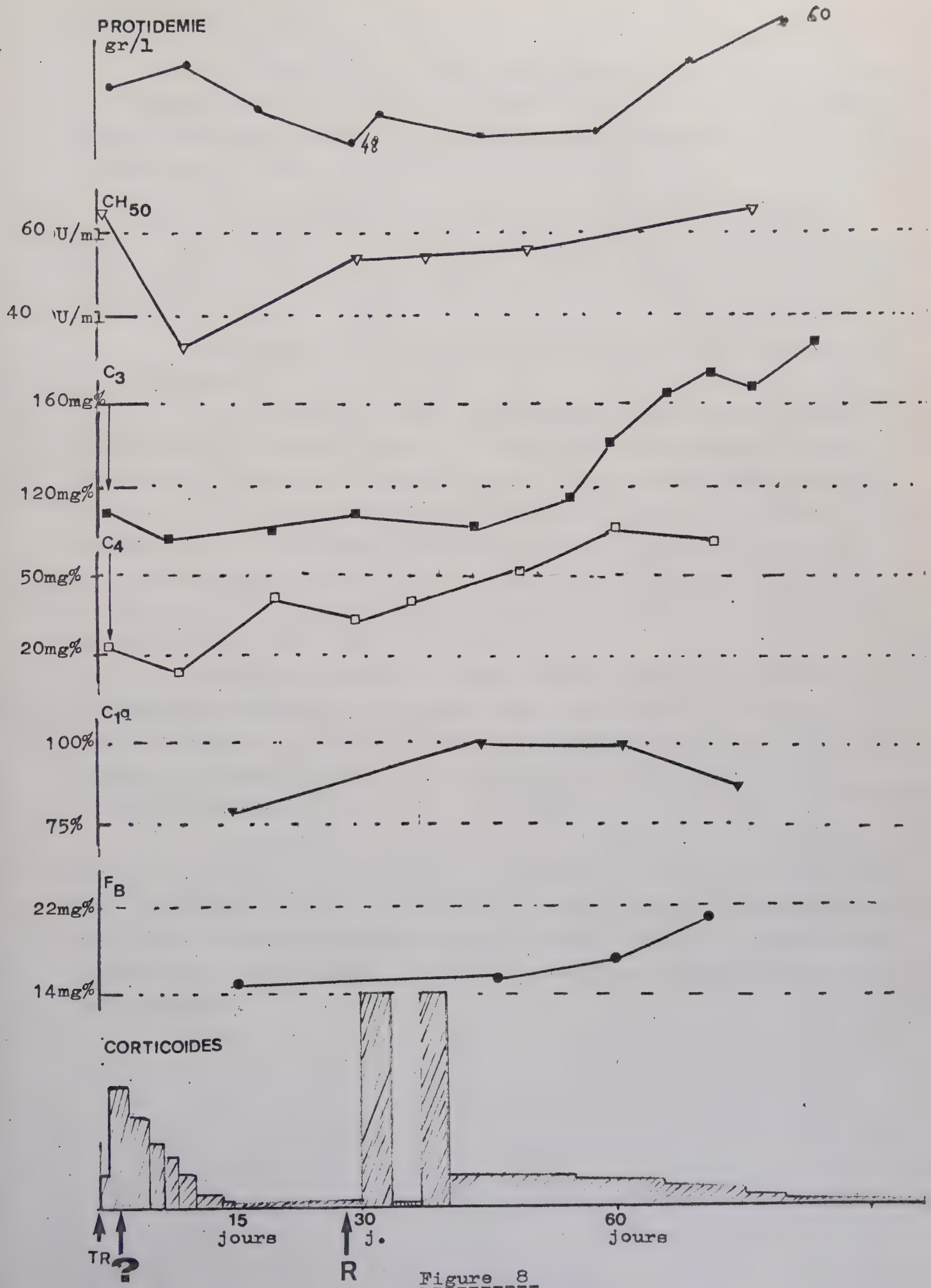

PROTIDEMIE
gr/l
60
48
CH50
60 U/ml
40 U/ml
C3
160mg%
120mg%
C4
50mg%
20mg%
C1q
100%
75%
FB
22mg%
14mg%
CORTICOIDES
TR
?
15
jours
30
j.
R
60
jours

Figure 8

OBSERVATION 3 G....

Cet homme de 24 ans est en hémodialyse depuis janvier 1974. La déchéance rénale est dûe à une glomérulonéphrite mésangioproliférative normocomplémentaire qui a altéré progressivement les fonctions rénales en six ans.

Une transplantation rénale est effectuée le 13/9/74 à partir d'un rein de coma dépassé. Celui-ci présente deux identités avec le receveur (receveur : HL-A 1, HL-A 1, HL-A 8, HL-A 8, donneur: HL-A 1, HL-A 8).

La diurèse est immédiate avec évolution favorable la première semaine.

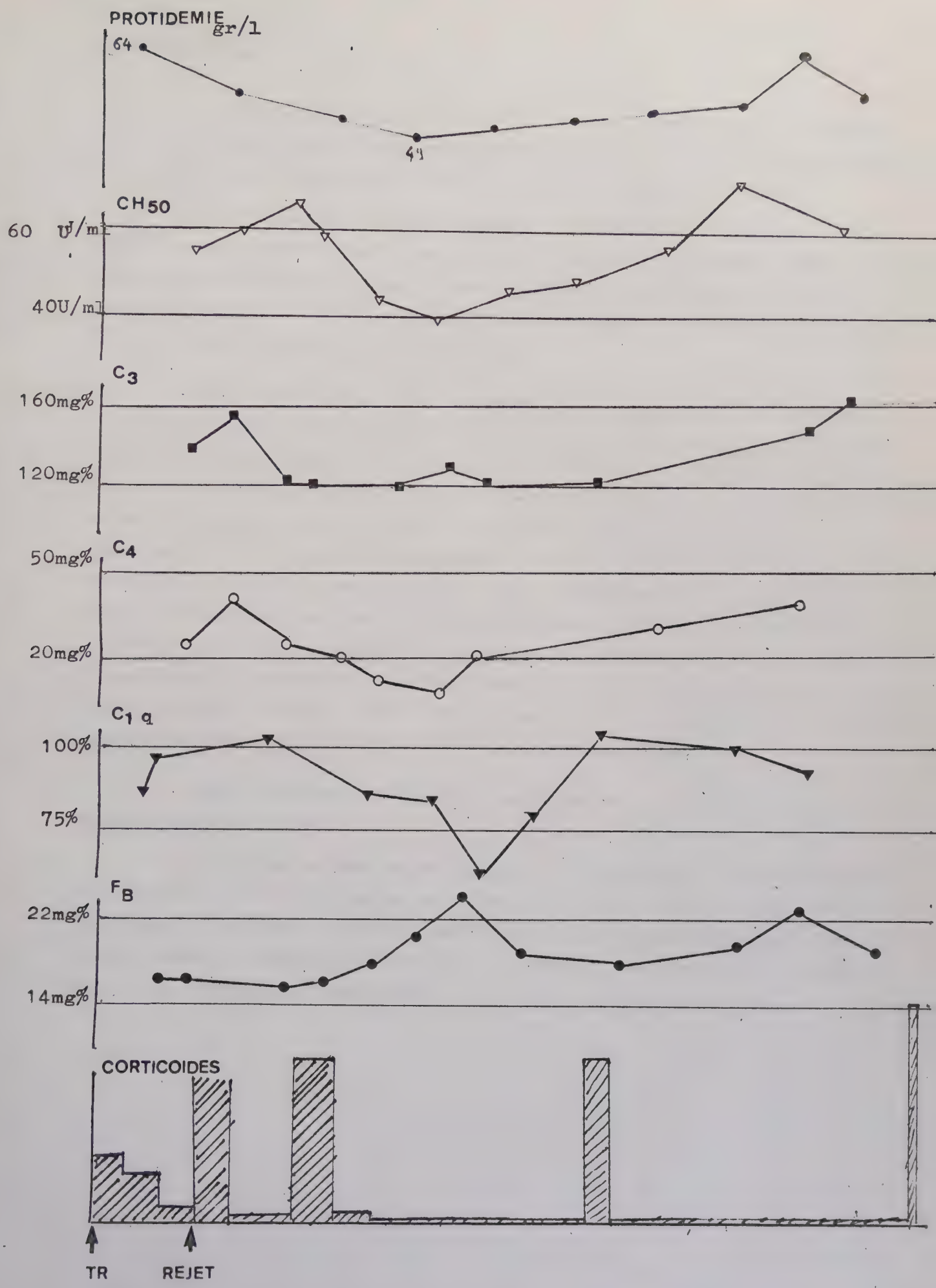
Au 7 ième jour après transplantation une crise aigue du transplant très sévère associe température, douleurs et tuméfaction rénale, hématurie macroscopique, créatinine sérique s'élevant de 15 à 65 mg/l, azotémie à 2 gr/litre, protéinurie abondante. Traitement par corticothérapie à hautes doses : 15 mg/kg/jour pendant 3 jours de méthylprednisolone, retour à 15 milligrammes par jour, puis de nouveau 15 mg/kg/jour pendant 3 jours associés à une radiothérapie locale (600 rads en 4 fois).

Ces différents traitements normalisent l'état clinique et la fonction rénale pour quelques jours ; mais la créatininémie remonte à partir du 18/10/74 c'est-à-dire un mois après la transplantation et cette ascension ne cessera malgré de nouveau 3 doses "flash" de méthylprednisolone à cette date, puis une autre le 16/11/74.

Il s'ensuivra une dégradation progressive de la fonction rénale aboutissant à la reprise en hémodialyse chronique trois mois après transplantation. Les ponctions biopsies rénales pratiquées montrent des aspects importants de rejet interstitiel avec participation glomérulaire marquée sans pouvoir affirmer une récidive de la glomérulonéphrite.

Les valeurs complémentaires sont données à la page suivante : figure 9. Ici la crise de rejet s'accompagne d'une élévation des composants complémentaires en dehors du C3 PA dans la semaine qui suit la montée de l'azotémie ; survient après une dépression des composants de la voie classique dont le maximum se situe entre le 15 ième et le 21 ième jour après le rejet. Malgré la poursuite de celui-ci, les valeurs complémentaires se normalisent.

OBS. GUI. (Figure 9)



OBSERVATION 4 D....

Il s'agit d'un homme de 36 ans en hémodialyse chronique depuis deux mois pour une insuffisance rénale dont l'origine précise n'a pu être affirmée malgré une ponction biopsie de rein.

Une transplantation rénale a lieu le 20 novembre 1974 à partir de sa soeur identique au point de vue histocompatibilité HL-A Les suites immédiates sont bonnes, malgré la survenue d'une maladie sérique intense dix jours après le début des globulines antilymphocytaires qui vont donc être arrêtées.

Un rejet aigu très important se produit le 12 décembre 1974 : en effet il existe des frissons intenses, une hyperthermie à 40° C, des douleurs au niveau du greffon qui est augmenté de volume et la diurèse se réduit. L'urée sanguine est à 2,60 grammes/l et la créatininémie à 85 mg/l. La corticothérapie augmentée à 4 mg/kg/jour fait céder rapidement les signes fonctionnels mais les chiffres de créatinine diminuent très lentement et surtout ont tendance à remonter dès que la corticothérapie est moins importante. Cela va obliger à administrer une dose flash pendant trois jours de 15 mg/kg de méthylprednisolone à partir du 31 décembre et de nouveau à partir du 8 janvier 1975. Ces doses sont bien supportées et actuellement la créatininémie est aux alentours de 20 mg/l.

Les taux des différents composants du complément sont donnés dans la figure 10.

On observe une augmentation des différents composants dans les jours suivants le rejet puis une diminution dont le maximum se situe au dixième jour et persiste à la troisième semaine. Il est à noter que le facteur B est peu affecté et que les valeurs restent dans les limites de la normale.

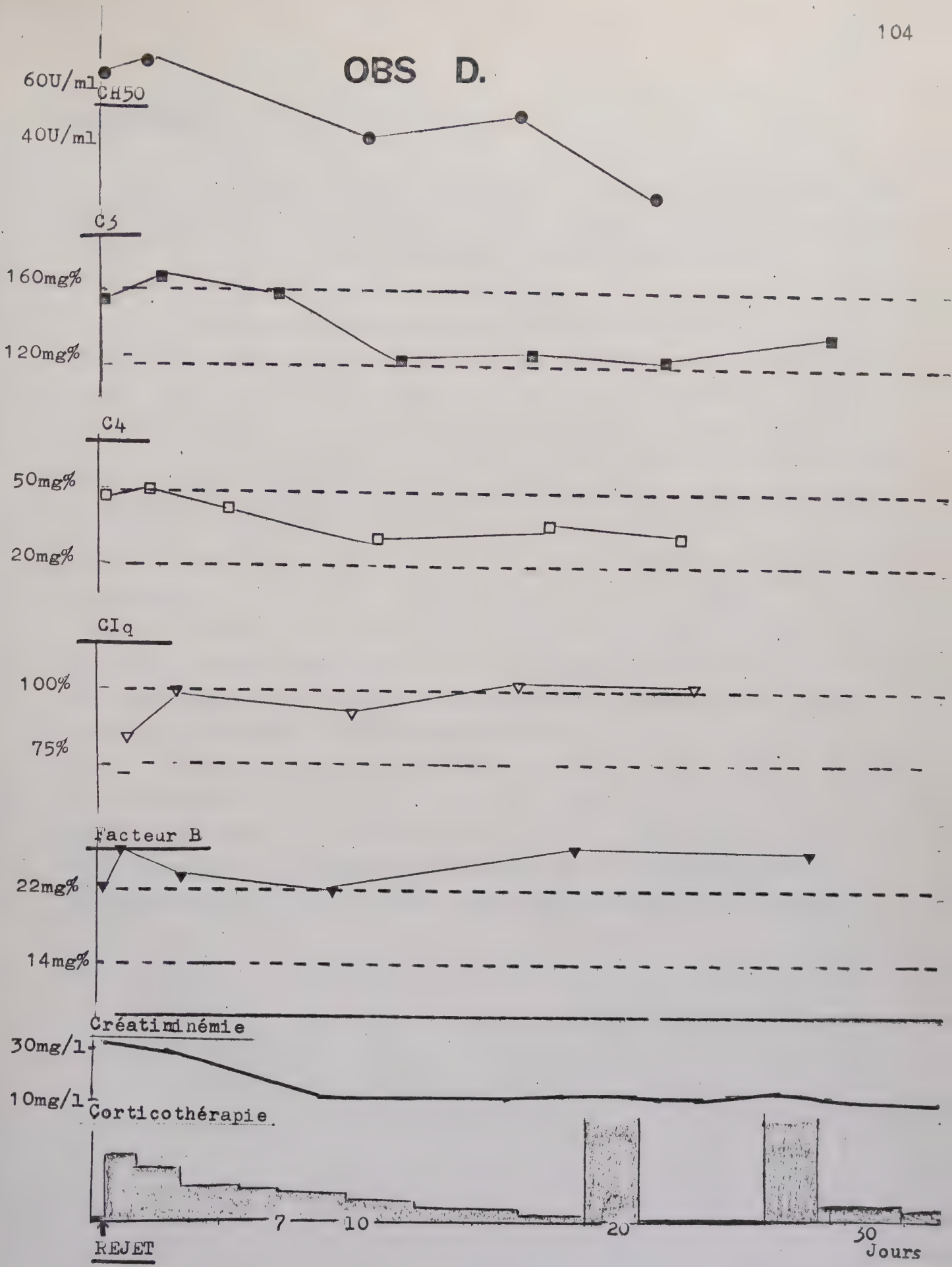

OBS D.
60U/ml
CH50
40U/ml
C3
160mg%
120mg%
C4
50mg%
20mg%
CIq
100%
75%
Facteur B
22mg%
14mg%
Créatininémie
30mg/l
10mg/l
Corticothérapie
7
10
20
30
Jours
REJET

Figure 10

OBSERVATION 5 Mademoiselle P....

Il s'agit d'une jeune fille de 17 ans en hémodialyse depuis janvier 1974. La cause de l'insuffisance rénale chronique est un reflux vésicourétéral bilatéral associé à une hypoplasie segmentaire aglomérulaire.

Une transplantation rénale a lieu le 18 septembre 1974 à partir d'un rein de sa mère. Les suites immédiates sont excellentes malgré la survenue d'une hyperthermie, d'une hématurie macroscopique et d'arthralgies diffuses au dizième jour du traitement par les globulines antilymphocytaires signant donc une maladie sérique dont l'évolution sera rapidement favorable avec l'arrêt du sérum. La prednisone et l'azathioprine sont bien sûr poursuivis.

Trois mois après la transplantation (6/12/74) apparaît un rejet aigu marqué par une augmentation du volume du rein, une ascension de l'azotémie et de la créatininémie à 35 mg/l. Il n'existe pas de signes fonctionnels. Ces altérations rénales vont être longues à s'améliorer, obligeant à recourir à deux reprises à des doses flash de 15 mg/kg de méthylprednisolone.

Les valeurs complémentaires sont illustrées dans la figure 11. Au moment du rejet les taux de C3, CH50, de F B sont élevés. Ils s'abaissent nettement entre la première et la deuxième semaine suivant le rejet et se corrigent ensuite. Le C4 diminue à partir de la 2 ième semaine. Le C1q ne subit pas de variation significative

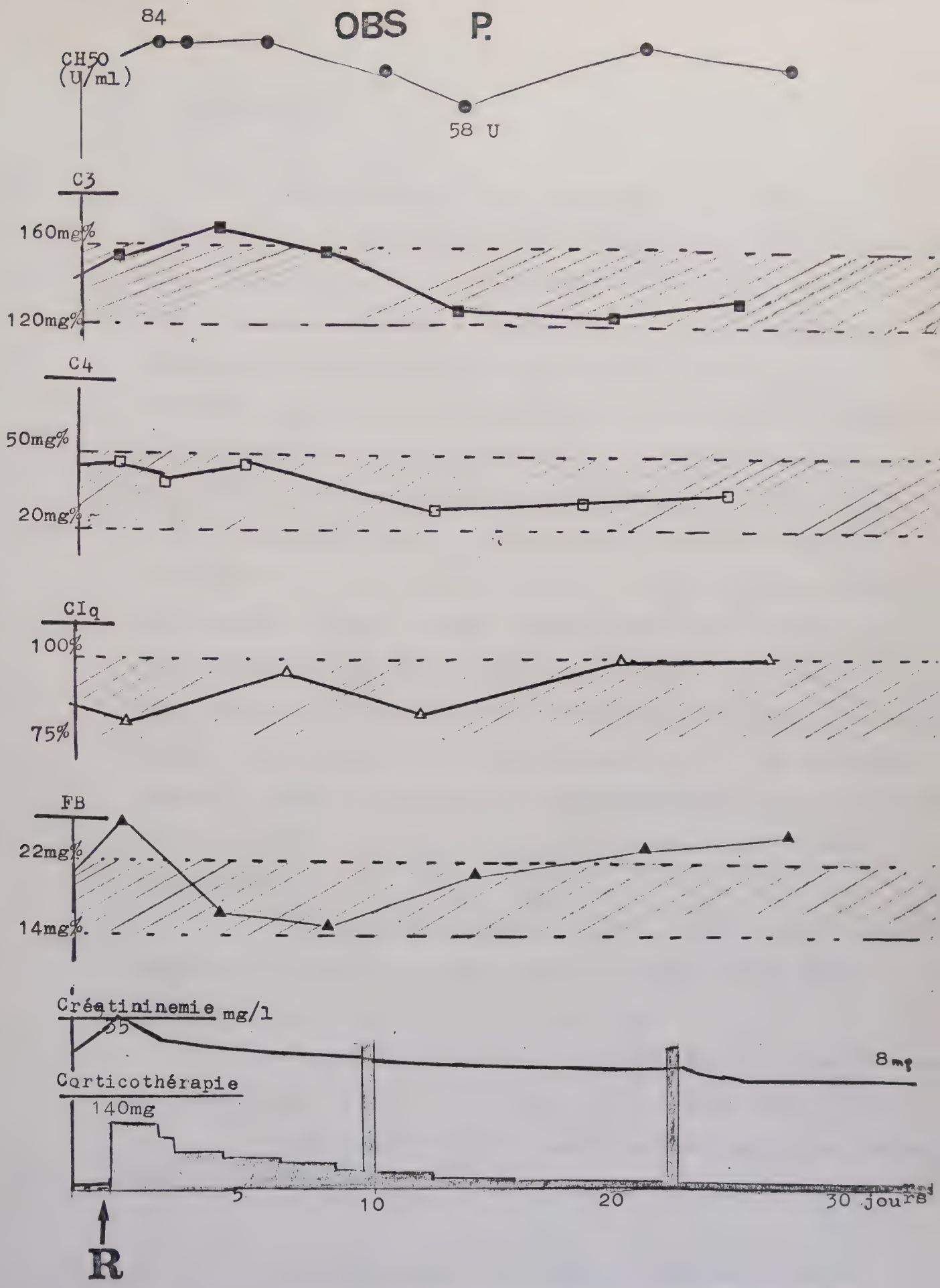

OBS P.
84
CH50 (U/ml)
58 U
C3
160mg%
120mg%
C4
50mg%
20mg%
CIq
100%
75%
FB
22mg%
14mg%
Créatininemie mg/l
55
8mg
Corticothérapie
140mg
5
10
20
30 jours
R

Figure 11

OBSERVATION 6 M. B...

Cet homme de 42 ans à la suite de 2 ans et demi d'hémodialyse périodique pour une néphropathie d'origine indéterminée, reçoit un rein de "coma dépassé" le 24.I.75. Le groupe HL-A du donneur présente 2 identités avec celui du receveur. L'intervention chirurgicale et les suites immédiates sont favorables, mais le 4.2.75 survient une crise aigue du transplantmarquée par un état subfébrile, une augmentation du volume du greffon, une ascension de la créatininémie de 16 à 24 mg/l et de l'urémie à 0,80gr/l. Le traitement immédiat consiste en l'augmentation de la corticothérapie : 4mg/kg de méthylprednisolone pendant 2 jours, 3mg/kg 1 jour, puis diminution progressive jusqu'à 1mg/kg. L'état fébrile disparait, le volume du rein régresse, et lesfonctions rénales se normalisent. Les doses thérapeutiques de S.A.L. et d'azathioprine n'ont pas été modifiées. Les résultats des dosages complémentaires sont incomplets pour des raisons de temps; néanmoins le CH50,C3 et C4 sont interprétables:

- au troisième jour du rejet , CH50 est à 66 unités contre 49 la veille du rejet ; dans les mêmes délais C3 est passé de 136mg à 166, et C4 de 34 à 54 mg.

- entre le septième et le treizième jour, les valeurs diminuent : CH50 à 38 et 39 , C3 à 124 et 120 mg, C4 à 34 mg.

- se produit ensuite une normalisation de ces trois valeurs : CH50 à 45 unités, C3 à 144, C4 à 45 mg.

Cette évolution des valeurs complémentaires est dans ce cas bien caractéristique.

UNIVERSITE DE DIJON

Thèse soutenue par Mr. GENIN Robert

CONCLUSIONS

Le système complémentaire est formé d'une série de protéines sériques appelées fractions s'interactivant dans un ordre précis d'une manière assez comparable à l'activation séquentielle des facteurs de la coagulation. La connaissance de l'origine et surtout du rôle biologique de ces macromolécules a bénéficié de nombreuses études au cours des dernières années. Ce système comporte une voie d'activation dite classique mise en jeu par la fixation de la première fraction du complément sur des complexes antigènes-anticorps et une voie d'activation dite alterne de connaissance plus récente court-circuitant les premiers composants, mise en jeu par des endotoxines, des lipopolysaccharides, des immunoglobulines aggrégées. Un des rôles essentiels du système complémentaire est l'élimination immune par effet lytique direct mais aussi par l'intermédiaire de phénomènes inflammatoires variés : adhérence cellulaire, chimiotactisme, effets "kinin-like","histamin-like" et interactions avec la coagulation. Ces phénomènes peuvent dépasser leur but et devenir pathogène dans certaines circonstances.

La découverte en immunofluorescence de certaines fractions complémentaires dans le parenchyme rénal et les variations de leur taux sérique suggèrent la participation du système dans différentes néphropathies aussi bien expérimentales qu'humaines. Nous nous sommes principalement attachés dans ce travail à l'étude des variations des taux sériques soit par dosage hémolytique global du système complémentaire soit par dosages immunochimiques de différentes fractions des voies classique et alterne : C1q, C4, C3, Facteur B ou C3 pro-activateur, dans les néphropathies glomérulaires et dans les rejets aigus d'allogreffes rénales chez l'homme. Dans les néphropathies glomérulaires les résultats obtenus sur un peu plus de cent cas rejoignent ceux de la littérature. Les cas les plus démonstratifs sont exposés. On observe conjointement des dépôts intraglomérulaires de complément, fréquemment associés à des dépôts d'immunoglobulines et une hypocomplémentémie dans le lupus érythémateux disséminé, dans la néphropathie de l'endocardite bactérienne, dans les cryoglobulinémies, dans les glomérulonéphrites aigues, dans trente pour cent des glomérulonéphrites chroniques mésangioprolifératives ; il existe en outre fréquemment une accélération du catabolisme des protéines complémentaires. Ces faits témoignent d'une très probable activation intravasculaire du système complémentaire dans de telles situations pathologiques. Dans la plupart des cas, l'activation se fait par la voie classique mise en jeu par la présence de conflits antigène-anticorps circulants. L'activation par la voie alterne est par contre fréquente dans les glomérulopathies mésangioprolifératives d'allure primitive ; le rôle d'un éventuel facteur néphritique (C3 NeF) a été proposé pour expliquer cette activation ; celui d'un déficit préexistant d'une des premières fractions du complément est discuté. Dans toutes ces maladies nous avons constaté la correction de l'hypocomplémentémie sérique sous l'effet d'une thérapeutique appropriée ou d'une évolution

spontanément favorable. Le rôle pathogène du système semble dû spécialement à son effet chimiotactique sur les polynucléaires. Les dosages des fractions du complément sont un guide diagnostique, pronostique et thérapeutique précieux. On doit en tenir compte pour contrôler l'effet de différents médicaments sur les néphropathies glomérulaires, hypocomplémentaires aigues ou chroniques.

Les modifications complémentaires sériques ont été étudiées au cours de six rejets aigus d'allogreffe rénale. Nous avons observé une augmentation au moment de l'épisode de rejet, suivie sept à vingt jours plus tard d'une diminution du C1q, du C4, du C3 et de l'activité hémolytique totale (CH50). Ces résultats corroborent les résultats des quelques études rapportées antérieurement dans la littérature. Le Facteur B de la voie alterne non étudié jusqu'alors ne présente pas d'altérations significatives. Le déterminisme de ces modifications sériques qu'accompagnent des dépôts intraglomérulaires de C3 reste mal élucidé.

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

Dijon le 21. mars 1975

LE DOYEN,

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION. HISTORIQUE. page 1

PREMIERE PARTIE: RAPPEL SUR LE SYSTEME COMPLEMENTAIRE page page 4

Chapitre I:Activation complémentaire classique page 6

1Nomenclature page 6
2Caractères physicochimiques et génétiques des composants page 7
3Activation complémentaire page 10
AMécanismes d'activation
B Mécanismes de contrôle page 18

Chapitre II:Activation complémentaire altsrne page 21

1Nomenclature
2Caractères physicochimiques et génétiques des composants page 21
3 Activation complémentaire par la voie alterne page 23
A Mécanismes d'activation
B Mécanismes de contrôle page 26

Chapitre III: Synthèse et Métabolisme des protéines complémentaires page 28

1 Phylogénie
2 Ontogénie page 28
3 Sites de synthèse Page 29
4 Taux de renouvellement page 31

Chapitre IV : Rôle du complément page 32

Chapitre V : Exploration du système complément page 36

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DU SYSTEME COMPLEMENT DANS LES NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES page 41

Chapitre I :Glomérulonéphrites Expérimentales page 42

Chapitre II : Néphropathies Glomérulaires Humaines page 46
1 Néphropathie lupique page 48
2 Glomérulonéphrites aigues post-streptococciques page 52
3 Glomérulonéphrite du paludisme page 54
4 Glomérulonephrite de l'endocardite page 55
5 GLomérulonéphrite du shunt page 60
6 Glomérulonéphrites virales page 60
7 Glomérulonéphrite du purpura rhumatoide p60
8 Cryoglobulinémies mixtes page 61
9 Syndrome de Goodpasture page 61
10 Néphropathie diabètique page 61
11 HTA maligne page 62
12 Atteintes rénales héréditaires et con-génitales

13 Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes ou àvec hyalinose segmentaire et focale page 62
14 Glomérulopathie extramembraneuse page 63
15 Maladie de Berger page 63
16 Glomérulonéphrites extracapillaires p. 63
17 Glomérulonéphrite segmentaire et focale page 64
18 Glomérulonéphrites mésangioprolifératives hypocomplémentaires d'allure primitives page 65
et mécanismes de l'hypocomplémentémie page 69

Chapitre III :Discussion et Interpretation page 80
1 Discussion
2 Rôle physiopathologique du complément dans les glomérulonéphrites page 84

TROISIEME PARTIE :ETUDE DU SYSTEME COMPLEMENT DANS LES REJETS AIGUS D'ALLOGREFFE RENALE page 86

Chapitre I :Arguments Expérimentaux page 88
1 Allogreffes
2 Xénogreffes page 88

Chapitre II :Intervention du complément en transplantation humaine page 90
1
2 Immunofluorescence page 90
3 Variations sériques page 91

Chapitre III : Observations personnelles page 94

CONCLUSIONS page 108

TABLE DES MATIERES page 110

BIBLIOGRAPHIE page 112

B I B L I O G R A P H I E

1 - AGNELLO (V), KOFFLER (D), EISENBERG (J.W.), WINCHESTER (R.J.) KUNKEL (H.G.):
CIq precipitins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and other hypocomplementemic states.
J. Exp. Med., 1971, 134, 228s-241s.

2 - ALPER (C.A.), LEVIN (A.S.), ROSEN (F.S.)
Beta I C globulin : métabolism in glomerulonéphritis.
SCIENCE, 1966, 153 : 180-181.

3 - ALPER (C.A.), ROSEN (F.S.), WATSON (L.)
Studies of a hypomorphic variant of human C3.
J.Clin. Invest., 1971, 50, 324-326.

4 - ALPER (C.A.), BOENISCH (T.), WATSON (L.).
Genetic polymorphism in human glycin-rich-beta-glycoprotein.
J. Exp. Med.,1972, 135, 68-80.

5 - AUSTEN (K.F.)
Hageman-factor dependant coagulation fibrinolysis and kinin generation.
Transplant. Proc., 1974, VI, 39-46.

6 - BERGER (J.), GALLE (P.).
Depôts denses au sein des membranes basales du rein. Etude en microscopie électronique.
Presse méd., 1963, 71, 2351-2354.

7 - BERGER (J.), YANEVA (H.), HINGLAIS (N.)
Immuno-fluorescence des glomérulonéphrites.
Actual. Nephrol. Hôp. Necker. Flammarion éd. 1971, 17-36.

8 - BERGER (J.), NOEL, (L.H.), YANEVA (H.)
Les dépôts de complément dans le rein.
Actual. Nephrol. Hôp. Necker. Flammarion éd. 1974, 87 - 100.

9 - BERTHOUX (F.C.), BLANC-BRUNAT (N.), REVILLARD (J.P.), ZECH (P.Y.) TRAEGER (J.), CARPENTER (C.B.), GALVANEK (E.), BUSCH (G.), GARAVOY (M.R.), WILSON (R.E.), MERRILL (J.P.)
Récidives des glomérulonéphrites mésangioprolifératives après transplantation rénale. Rôle des systèmes complément et properdine.
Cours international de Transplantation. Lyon 1973. SIMEP Editions, 31-42.

10 - BERTHOUX (F.C.), CARPENTER (C.B.), TRAEGER (J.), MERRILL (J.P.).
Le facteur néphritique et l'inactivateur thermolabile du complément dans les glomérulonéphrites mésangioprolifératives hypocomplémentaires chroniques.
Actual. Nephrol. Hôp. Necker. Flammarion éd. 1974, 141-156.

11 - BERTHOUX (F.C.), GENIN (R.), TRAEGER (J.)
Unpublished data.

12 - BORDET (J.),
Sur le mode d'action des sérums préventifs.
Ann. Inst. Pasteur, 1896, 10, 193-219.

13 - BORDET (J.),
Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné.
Ann. Inst. Pasteur, 1898, 12, 688-695.

14 - BRACKERTZ (D.)
Genetisch kontrollierte störungen des menschlichen komplementsystem.
Schweitz. Med. Wschr., 1974, 104, 777-784 et 820-827.

15 - CARPENTER (C.B.), GILL (T.J.), MERRILL (J.P.), DAMMIN (G.J.)
Alterations in human serum Bêta 1 C globulin (C3) in renal transplantation.
Amer.J. Med., 1967, 43, 854-869.

16 - CARPENTER (C.B.), RUDDY (S.), SHEHADEH (I.), MULLER-EBERHARD (H.J.), MERRILL (J.P.), AUSTEN (K.F.)
Complement metabolism in man: Hypercatabolism of the fourth and third components in patients with renal allograft rejection and hereditary angiooedema.
J. Clin. Invest., 1969, 48, 1495-1505.

17 - CARPENTER (C.B.),
Abnormalities of the complement system in clinical transplantations situations.
Transplant. proc., 1974, VI, 83-88.

18 - CHARLESWORTH (J.), WILLIAMS (D.G.), SHERINGTON (E.), LACHMAN (P.J.), PETERS (D.K.)
Metabolic studies of the third component of complement and the glycin-rich-beta-glycoprotein in patients with hypocomplementemia
J. Clin. Invest., 1974, 53, 1578-1587.

19 - COLTEN (H.R.)
Synthesis and metabolism of complement proteins.
Transplant. Proc., 1974, VI, 33-38.

20 - CONSTANZI (J.J.), COLTMAN (C.A.), DONALDSON (V.H.)
Activation of complement by a monoclonal cryoglobulin associated with cold urticaria.
J. Lab. Clin. Med., 1969, 74, 902-910.

21 - COOPER (N.R.), COCHRANE (C.G.).
The participation of complement in renal disease and allograft rejection as assessed by model animal systems.
Transplant. Proc., 1974, VI, 51-56

22 - DAY (N.K.), GEWURZ (H.), PICKERING (R.J.), GOOD (R.A.)
Ontogenetic development of C1q synthesis in the piglet.
J. Immunol., 1970, 104, 1316-1319.

23 - DE COTEAU (W.E.), GERRARD (J.W.), CUNNINGHAM(F.)
Glomerulitis in dermatitis herpetiformis
Lancet, 1973, ii, 679-680.

24 - DI MAIO (A.), JACQUES (L.).
Etude de l'activité hémolytique du complément et des protéines sériques chez les rats brûlés.
Path. Biol., 1974, 22, 147-153.

25 - DIXON (F.J.), WILSON (C.B.), MARQUARDT (H.)
Les glomérulonéphrites expérimentales.
Actual. Nephrol. Hôp. Necker. Flammarion éd. 1971, 7-16.

26 - ETIEVANT (M.)
L'activation du système complémentaire par la voie alternée
Path. Biol. 1973, 21, 895-901.

27 - FEARON (D.T.), RUDDY (S.), KNOSTMAN (J.D). CARPENTER (C.B.) AUSTEN (K.F.).
La signification fonctionnelle du complément
Actual. Nephrol.Hôp. Necker. Flammarion éd. 1974, 69-85.

28 - FEARON (D.T.), AUSTEN (K.F.), RUDDY (S.)
Properdin factor D. II Activation to D by properdin.
J. Exp. Med., 1974, 140, 426-436.

29 - FERRONE (S.), COOPER (N.R.), PELLEGRINO (M.A.), REISFELD (R.A.)
The role of complement in the HL - A antibody mediated lysis of lymphocytes.
Transplant. Proc., 1974, VI, 13-20.

30 - FISH (A.J.), MICHAEL (L.A.), VERNIER (R.L.), GOOD (R.A)
Acute serum sickness nephritis in the rabbit.
Amer. J. Pathol., 1966, 49, 997.

31 - GEWURZ (H.), SHIN (H.S.), MERGENHAGEN (S.E.)
Interactions of the complement system with endotoxin lipopolysaccharides : Consumption of each of the six terminal complement components.
J. Exp. Med. 1968, 128, 1049-1054.

32 - GIGLI (I)
Control mechanisms of the classical and alternate complement sequences.
Transplant. Proc., 1974, VI, 9-12.

33 - GITLIN (D.), BIASUCCI (A.),
Development of gamma G, A, M, Bêta 1 C, Bêta 1 A, C_1 esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, alpha 1 antitrypsin, orosomucoid, bêta lipoprotein, alpha 2 macroglobulin and prealbumin in the human.
J. Clin. Invest., 1969, 48, 1433-1446.

34 - GOLDLUST (M.B.), SHIN (H.S.), HAMMER (C.H.), MAYER (M.M.).
Studies of complement complex C5b 6 eluted from EAC6.
Reaction of C5b,6 with EAC 4b, 3b and evidence of the role of C2a and C3b in the activation of C5.
J. Immunol., 1974, 113, 998-1007.

35 - GOLDMAN (J.N.)
Reactions of nascent C $\overline{567}$
Transplant. Proc., 1974, VI, 21-26.

36 - GOOD (R.A.)
Recent studies on the immunodeficiencies of man.
Amer. J. Pathol., 1972, 3, 484-490.

37 - GOTOFF (S.P.), FELLERS (F.X.), VAWTER (G.F.), JANEWAY (C.A.), ROSEN (F.S.)
The bêta 1 C globulin in childhood nephrotic syndrome
New Engl. J. Med., 1965, 273, 524-529.

38 - GOTZE (O), MULLER EBERHARD (H.J.).
The C3 activator system : ðn alternate pathway of complement activation
J.Exp. Med', 1971, 134, 90s-108s.

39 -GOTZE (O), MULLER-EBERHARD (H.J.)
The rôle of properdin in the alternate pathway of complement activation.
J. Exp. Med. 1974, 139, 44.

40 - GUIGUET (M.)
Intérêt du dosage par immunodiffusion radiale simple de protéines sériques et urinaires. Etude de 19 cas de protéinuries.
Thèse Med. Dijon. 1972.

41 - GUNN (W.C.)
Variation in the amount of complement in the blood in some acute infections diseases and its relation to clinical features.
J. Pathol. Bact. 1914, 19, 155-181.

42 - HABIB (R.), KLEINKNECHT (C.), GUBLER (M.C.), LEVY (M.)
Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases.
Clin. Nephrol. 1973, 1, 194.-201.

43 - HABIB (R.), LOIRAT (C.), GUBLER (M.C.), LEVY (M.)
Demembrement des glomerulonephrites membranoproliferatives
Actual. Nephrol. Hôp. Necker. Flammarion éd. 1974,157-184.

44 - HAMBURGER (J.), RICHET (G.), CROSNIER (J.) et coll.
Nephrologie. Tome 1
Editions Flammarion 1968. Paris.

45 - HAMZA (M.), LEVY (M.), BROYER (M.), HABIB (R.)
Deux cas de glomérulonéphrite membranoproliférative avec lipodystrophie partielle de type faciotronculaire.
J. Urol. Nephrol. 1970, 76, 1032-1042.

46 - HAUPTMANN (G.), GROSSHANS (E.), HEID (E.), MAYER (S.), BASSET (A.).
Lupus erythémateux avec déficit complet de la fraction C4 du complément.
Nouv. Presse méd.,1974, 3, 843.

47 - HENSON (P.M.)
Complement dependant platelet and polymorphonuclear reactions.
Transplant. Proc., 1974, VI, 27-32.

48 - HOLLAND (N.H.), DE BRACCO (M.M.E.), CHRISTIAN (C.L.)
Pathways of complement activation in glomerulonephritis
Kidn. Intern. , 1972, 1, 106-114.

49 - HOQ (M.S.), ANDERTON (J.L.), CUNNINGHAM (M.), CASH (J.D.)
Urinary excretion of fibrinogen related materials complement and immunoglobulins in proliferative glomerulonephritis and after renal transplantation.
Brit. Med. J., 1974, 535-538.

50 - HUNSICKER (L.G.), RUDDY (S.), CARPENTER (C.B.), SCHUR,(P.H.) MERRILL (J.P.), MULLER-EBERHARD (H.J.), AUSTEN (K.F.)
Metabolism of third complement component in nephritis.
New Engl. J. Med., 1972, 287, 835-840.

51 - HUNSICKER (L.G.)
Abnormalities of the complement system in acquired renal disease.
Transplant. Proc., 1974, VI, 77-82.

52 - KOFFLER (D.), AGNELLO (V.), THOBURN (R.), KUNKEL (H.G.).
Systemic lupus erythematosus : prototype of immune complex nephritis in man.
J. Exp. Med., 1971, 134, 169s-179s.

53 - KOHLER (P.F.)
Maturation of the human complement system.
J. Clin. Invest., 1973, 52, 671-677.

54 - KOURILSKY (O.).
Les anomalies du système complémentaire dans les néphropathies humaines.
Cahiers de Med., 1973, 14, 389-397.

55 - KOURILSKY (O.), POYAU-LEMAUX (C.), LUCAS (J.P.), NEUILLY (G.) RICHET (G.).
Significance of complement positive Coombs test in patients with glomerular disease.
Lancet, 1974, ii, 683-686.

56 - LACHMANN (P.J.), NICOL (P.)
Reaction mechanism of the alternative pathway of complement fixation..
Lancet, 1973, i, 465-467.

57 - LAGRUE (G.), SOBEL (A.)
Le complément sérique.
Nouv. Presse. Méd., 1973,2, 2265-2270.

58 - LAGRUE (G.), SOBEL (A.), BARIETY (J.), HIRBEC (G.), DRUET (P.)
Les glomérulonéphrites pariétoprolifératives hypocomplémentaires.
Nouv. Presse. Méd., 1973, 2, 2253-2259.

59 - LAGRUE (G.), ETIEVANT (M.F.), SYLVESTRE (M.), HIRBEC (G.)
Antigène Australie (Ag HB) et glomerulonéphrites
Nouv. Presse. Méd., 1974, 3, 1870-1872.

60 - LAMBERT (P.H.), PERRIN (L.H.), MAHIEU (P.), NYDEGGER (U.E), MIESCHER (A.).
Activation du complément dans les glomérulonéphrites humaines.
Actual. Néphrol. Hôp. Necker. Flammarion éd. 1974, 131-140.

61 - LANGE (K.), WASSERMAN (E.), SLOBODY (L.B.)
The significance of serum complement levels for the diagnosis and prognosis of acute and subacute glomerulonephritis and lupus erythematosus disseminatus.
Ann. Int. Méd., 1960, 53, 643-646.

62 - LEBER (P.D.), MAC CLUSKEY (R.T.)
Complement and the immunohistology of renal disease
Transplant. Proc. 1974, VI, 67-76.

63 - LEROY (C.J.), PELTIER (A.P.)
Etude sur le mécanisme de la baisse du taux du complément dans le liquide synovial au cours de la polyarthrite rhumatoïde.
Path. Biol., 1972, 20, 993-999.

64 - LEVY (M.), LOIRAT (C.), HABIB (R.).
Idiopathic membranoproliferative glomérulonéphritis in children : Correlations between light, electron immunofluorescent microscopic appearances and serum C3 and C4 levels.
Biomedecine Express, 1973, 19,447-451

65 -LEWIS (E.J.), CARPENTER (C.B.), SCHUR (P.H.)
Serum complement component levels in human glomerulonephritis.
Ann. Intern. Med., 1971, 75, 555-560.

66 - Mac Kenzie (I.F.C.), WHITTINGAM (S.)
Deposits of immunoglobulin and fibrin in human allografted kidneys.
Lancet, 1968, ii, 1313-1316.

67 - MAC LEAN (R.H.), MICHAEL (A.F.).
Properdin and C3 proactivator : Alternate pathway components in human glomerulonephritis
J. Clin. Invest., 1973, 52, 634-635.

68 - MICHAEL (A.F.), WESTBERG (N.G.), FISH (A.J.), VERNIER (R.L.)
Studies on chronic membranoproliferative glomerulonephritis with hypocomplementemia
J. Exp. Méd.,1971, 134, 208s-227s.

69 - MICHAEL (A.F.), MAC LEAN (R.H.)
Preuves de l'activation de la voie alterne au cours des glomérulonéphrites.
Actual. Néphrol. Hôp. Necker , Flammarion éd. 1974,101-117.

70 - MOREL-MAROGER (L.), SRAER (J.D.), HERREMAN (G.), GODEAU (P.),
Kidney in subacute endocarditis.
Arch. Pathol., 1972, 94, 205-213.

71 - MULLER-EBERHARD (H.J.)
Complement
Ann. Rev. Bioch., 1969, 38, 389-414.

72 - MULLER-EBERHARD (H.J.), GOTZE (O) :
C3 proactivator and its mode of action.
J. Exp. Med., 1972, 135, 1003-1008.

73 - MULLER-EBERHARD (H.J.)
Le système du complément et les glomérulonéphrites
Actual. néphrol. Hôp. Necker, Flammarion éd. 1974, 59-68.

74 - NICOL (P.A.E.), LACHMANN (P.J.)
The alternate pathway of complement activation. The rôle of C3 and its inactivator.
Immunology 1973, 24, 259.

75 - OGG (C.S.), CAMERON (J.S.), WHITE (R.H.R.)
The C3 component of complement in patients with heavy proteinuria.
Lancet 1968, ii, 78-81.

76 - PELTIER (A.)
Le système complémentaire
Path. Biol, 1972, 20, 1013-1039.

77 - PETERS (D.K.), WILLIAMS (D.G.).
Complement et glomérulonéphrite membranoproliférative
Actual. Néphrol. Hôp. Necker, Flammarion éd. 1974,119-129

78 - PETERS (D.K.), WILLIAMS (D.G.)
Complement and mesangiocapillary glomerulonephritis. Role of complement deficiency in the pathogenesis of nephritis
Nephron 1974, 13, 189-197.

79 - PICKERING (R.J.), HONG (R.), GOOD (R.A.)
Deficient complement fixation by aggregated gamma globulin from hypogammaglobulinemic patients.
Science, 1967, 157, 454-455.

80 - PICKERING (R.J.), GEWURZ (H.), GOOD (R.A.)
Complement inactivation by serum from patients with acute and hypocomplementemic chronic glomerulonephritis
J. Lab. Clin. Med. 1968, 72, 298-307.

81 - PILLEMER (L.), BLUM (L.), LEPOW (I.H.), ROSS (O.A.) TODD (E.W.) WARDLAW (A.E.)
The properdin system and immunity. I-Demonstration and isolation of a new protein, properdin and its role in immune phenomena.
Science, 1954, 120, 279.

82 - ROBIN (M.), INTRATOR (L.), ANDRE (C.), LAGRUE (G.), RAPIN (M)
Anomalies du complément et choc infectieux
Nouv. Presse. Méd., 1974, 3, 883-884

83 - ROSEN (F.S.)
Complement. Ontogeny and phylogeny.
Transplant. Proc., 1974, VI, 47-50.

84 - ROTHFIELD (N.), ROSS (H.A.), MINTA (J.O.), LEPON (I.H.)
Glomerular and dermal deposition of properdin in systemic lupus erythematosus
New Engl. J. Med. 1972, 287, 681-685.

85 - RUDDY (S.), EVERSON (L.K.),SCHUR (P.H.), AUSTEN (K.F.)
Hemolytic assay of the ninth complement component : elevation and depletion in rheumatic diseases.
J. Exp. Med. 1971, 134, 259s-275s.

86 - RUDDY (S.), GIGLI (I), AUSTEN (K.F.)
The complement system in man
New Engl. J. Méd., 1972, 287, 489-495
545-549
592-596
642-647

87 - RUDDY (S.)
Chemistry and biologic activity of the complement system.
Transplant. Proc. 1974, VI, 1-8.

88 - RULEY (J.E.), FORRISTAL (J.), DAVIS (N.C.), ANDRES (C.), WEST (C.D.)
Hypocomplementemia of membranoproliferative nephritis. Dependance of the nephritic factor reaction on properdin factor B.
J. Clin. Invest., 1973, 52, 896-904.

89 - SANDBERG (A.L.), OSLER (A.G.), SHIN (H.S.), OLIVEIRA (B.)
The biologic activities of guinea pig antibodies II
Modes of complement interaction with gamma 1 and gamma 2 immunoglobulins
J. Immunol. 1970, 104, 329.

90 - SIEGEL (J), RENT (R.), GEWURZ (H.)
Interactions of C. Reactive protein with the complement system I Protamin induced consumption of complement in acute phase sera.
J. Exp. Méd. 1974, 140, 631-647.

91 - SOBEL (A), MARCEL (G.), LAGRUE (G.)
Complement, hémostase et kinines. Interrelations et rôle dans l'inflammation.
Sem. Hôp. Paris, 1974, 50, 549-556.

92 - SPITZER (R.E.), VALLOTA (E.H.), FORRISTAL (J.), SUDORA (E.), STITZEL (A.), DAVIS (N.C.), WEST (C.D.)
Serum C3 lytic system in patients with glomerulonephritis
Science, 1969, 164, 436-437.

93 - STROUD (R.M.)
Genetic abnormalities of the complement system of man associated with disease.
Transplant. Proc., 1974, VI, 59-65.

94 - SUSSMAN (M.), JONES (J.H), ALMEIDA (J.D.), LACHMANN (P.J.)
Deficiency of the second component of complement associated with anaphylactoïd purpura and presence of mycoplasma in the serum
Clin. Exp. Immunol., 1973, 14, 531.

95 - THOMPSON (R.A.), WHITE (R.H.),
Partial lipodystrophy and hypocomplementemic nephritis
Lancet, 1973, ii, 679.

96 - VALLOTA (E.H.), FORRISTAL (J.), SPITZER (R.E.), DAVIS (N.C.) WEST (C.D.)
Continuing C3 breakdown after bilateral nephrectomy in patients with membranoproliferative glomerulonephritis.
J. Clin. Invest., 1971, 50, 552-558.

97 - VALLOTA (E.H.), SPIEGELBERG (H.L.), FORRISTAL (J.), WEST (C.D.) MULLER-EBERHARD (H.J.)
C3 nephritic factor from plasma of a patient with chronic glomerulonephritis and hypocomplementemia : isolation and characterization.
J. Clin. Invest. 1973, 72, 86a.

98 - VALLOTA (E.H.), GOTZE (O.), SPIEGELBERG (H.L.), FORRISTAL (J.) WEST (C.D.), MULLER-EBERHARD (H.J.)
A serum factor in chronic hypocomplementemia nephritis distinct from immunoglobulins and activating the alternate pathway of complement.
J. Exp. Med. 1974, 139, 1249, 1261.

99 - VERROUST (P.J.), WILSON (C.B.), COOPER (N.R.), EDINGTON (T.S.) DIXON (F.J.)
Glomerular complement components in human glomerulonephritis.
J. Clin. Invest. 1974, 53, 77-84.

100 - WARD (P.A.), KIBUKAMUSOKE (J.W.).
Evidence for soluble immune complexes in the pathogenesis of the glomerulonephritis of quartan malaria.
Lancet, 1969, i, 283-285.

101 - WARD (P.A.), ZVAIFLER (N.I.)
Complement-derived leukotactic factors in inflammatory synovial fluid of humans.
J. Clin. Invest. 1971, 50, 606-616.

102 - WEEKE (B.), WEEKE (E.), BENDIXEN (G.)
The variation in twenty one serum proteins before and after transplantation.
Act. Med. Scand. 1971, 189, 113-123.

103 - WEST (C.D.), Mac ADAMS (A.J.), MAC CONVILLE (J.M.), DAVIS (N.C.), HOLLAND (N.H.)
Hypocomplementemic and normocomplementemic persistant (chronic), glomerulonephritis ; clinical and pathologic characteristics.
J. Pediat., 1965, 67, 1089-1109.

104 - WEST (C.D.), WINTER (S.), FORRISTAL (J.), MAC CONVILLE (J.M.) DAVIS (N.C.)
Evidence of in vivo breakdown of bêta 1C. Globulin in hypocomplementemic glomerulonephritis.
J. Clin. Invest. 1967, 46, 4, 539-548.

105 - WEST (C.D.), RULEY (E.J.), FORRISTAL (J.), DAVIS (N.C.)
Mechanisms of hypocomplementemia in glomerulonephritis
Kidn. Intern., 1973,3, 116-125.

106 - WESTBERG (N.G.), NAFF (G.B.), BOYER (J.T.), MICHAEL (A.F.)
Glomerular deposition of properdin in acute and chronic glomerulonephritis with hypocomplementemia.
J. Clin. Invest., 1971, 50, 642,649.

107 - WILLIAMS (D.G.),KOURILSKY (O.), MOREL-MAROGER (L.), PETERS (D.K.)
C3 breakdown by serum from patients with acute post-streptococcal nephritis.
Lancet, 1972, (II) ii, 360.362

108 -WILLIAMS (D.G.), CHARLES WORTH (J.A.), LACHMAN (P.J.), PETERS (D.K.)
Role of C3b in the breakdown of C3 in hypocomplementemic mesangiocapillary glomerulonephritis
Lancet, 1973, i, 447-449.

109 - WILLIAMS (D.G.), CHARLES WORTH (J.A.), EVANS (D.J.), PETERS (D.K.), MOREL-MAROGER (L.), KOURILSKY (O.), ADAM (C.), RICHET (G.), CAMERON (J.S.), OGG (C.S.).
Complement studies in acute glomerulonephritis.
Kidney Inter.,1973,4,243, Abstr.

110 - WILLIAMS (R.C.), KUNKEL (H.G.)
Rheumatoïd factor, complement and conglutinin aberrations in patients with subacute bacterial endocarditis
J. Clin. Invest., 1962, 41, 666.

*
* *

BIBLIOGRAPHIE (Addendum)

111-LINDQUIST(R.R.),GUTMAN(R.D.),MERRILL(J.P.)
Renal transplantation in the inbred rat.II.An immunohistochemical study of acute allograft rejection.
Amer.J.Pathol. 1968,52,531-545

112-SHEHADEH(I.H.),CARPENTER(C.B.),MONTERIO(C.H.),MERRILL(J.P.)
Renal allograft rejection:an analysis of lysozymuria,serum complement,lymphocyturia and heterophil antibodies;
Arch. Int. Med. 1970, 125, 850-857

113-TORISU(M.),YOKOHAMA(T.),ANEMYA(H.),STARZL(T.E.)
Immunosuppression,liver injury and hepatitis in renal,hepatic and cardiac homograft recipients.
Ann.Surg. 1971, 174, 620-623.

114-YOKOHAMA(T.),TORISU(M.),DURST(A.L.),SCHROTER(G.),GROTH(C.G.) STARZL(T.E.)
THe complement system inrenal homograft recipients
Surgery 1972,72,611-618.

115-TEISBERG(P.),GROTTUM(K.A.),MYHRE(E.),FLATMARK(A.)
In vivo activation of complement in hereditary nephropathy
Lancet 1973,ii,356-358.

116-CONTE(J.),BLANC(M.),MIGNON-CONTE(M.),ABBAL(M.),ORFILA(C.)
Cryoglobulinémies au cours des glomérulonéphrites.
J.Urol.Néphrol. 1974,80,773-785.

117-NGU(J.L.),BARATT(T.M.),HULME(B.)
Alterations in plasma concentrations of immunoconglutinin and the C3 component of complement following renal transplantation;
Clin.Exp.Immunol. 1971,9,477-482

118-SPITZER(R.E.),STITZEL(A.E.)
Inhibition of C3 conversion after renal transplantation
Transplantation 1972,13,116-122.

119-GUINEY(E.J.),AUSTEN(K.F.)
Measurement of serum complement during homograft rejection in man and in rat.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 1964,115,113-120

120-VERROUST(P.J.),WILSON(C.B.),DIXON(F.J.)
Lack of nephritogenicity of systemic activation of the alternate complement pathway.
Kidney Int. 1974,6,157-169

121-JUSTRABO(E.),BLANC(N.),RIFLE(G.),BERNHEIM(J.),COLON(S.),
JANIN(G.),GENIN(R.),ZECH(P.),TRAEGER(J.),
Immunofluorescent studies in diabetic nephropathy;
Submitted to VIth International Congress of Nephrology;
Firenze june 1975.

122-EKNOYAN(G.),GYORKEY(F.),DICHOSO(C.),MARTINEZ-MACDONADO(M.),
SUKI(W.N.),GYORKEY(P.)
Renal and morphological changes associated with acute viral hepatitis.
Kidney Int. 1972,1,413-419

123- CHEVALLOT( ).
Thèse Médecine Dijon 1975. En préparation.

124-COMBES(B.),SHOREY(J.),BARRERA(A.),STASTNY(P.),EIGENBRODT(E.H
HULL(A.R.),CARTER(N.W.)
Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane.
Lancet 1971,ii,234-237

125-LOPEZ(C.),SIMMONS(R.L.),MAUER(M.),PARK(B.),NAJARIAN(J.S.),
GOOD(R.A.)
Role of virus infections in immunosuppressed renal transplant patients;
Transplant.Proc. 1973,5,803-807.

126-ROSES(D.F.),ZABRISKIE(J.B.),RAPAPORT(F.T.)
White graft reaction after streptococcal and staphylococcal infection in man.
, Transplant.ProCc 1973,5,487-493.